Aus der Abteilung Pädiatrische Kardiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Apitz
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Symptomatik und Krankheitsverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom (Syndrom der supravalvulären Aortenstenose)

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
CHRISTIANE HARTMANN
aus Frankfurt/Main

1984

LOCAL
LONDON

Aus der Abteilung Pädiatrische Kardiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Apitz
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Symptomatik und Krankheitsverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom (Syndrom der supravalvulären Aortenstenose)

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
CHRISTIANE HARTMANN
aus Frankfurt/Main

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. J. Apitz
2. Berichterstatter:	Professor Dr. L. Seipel

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536514_0001

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. J. Apitz für die freundliche Überlassung des Themas und seine Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Für die Erhebung, Auswertung und Überlassung der augenärztlichen, kieferorthopädischen, HNO-ärztlichen und pathologisch-anatomischen Befunde danke ich

- Herrn Professor Dr. J. Thiel, Herrn Dr. med. habil. W. Lisch und Frau Dr. M. Hauck von der Abteilung Augenheilkunde I der Universitäts-Augenklinik Tübingen
- Frau Professor Dr. D. Dausch-Neumann und Herrn Dr. H.-G. Fritz von der Abteilung für Kieferorthopädie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Tübingen
- Herrn Professor Dr. H. Breuninger und Frau Dr. B. Leonardy von der Abteilung für Phoniatrie und Audiologie der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Tübingen
- Frau Professor Dr. H. Fischbach vom Pathologischen Institut der Universität Tübingen (Vorstand: Professor Dr. A. Bohle).

Außerdem gilt mein Dank den vielen Mitarbeitern der Tübinger Kliniken, ohne deren Hilfe die Erstellung dieser Arbeit nur schwer möglich gewesen wäre.

SYMPTOMATIK UND KRANKHEITSVERLAUF BEI PATIENTEN MIT WILLIAMS-BEUREN-SYNDROM (SYNDROM DER SUPRAVALVULÄREN AORTENSTENOSE)

I N H A L T

		Seite
1)	EINLEITUNG	4
1.1)	Geschichtlicher Überblick	4
1.2)	Das Williams-Beuren-Syndrom	9
1.2.1)	Kardiale Symptomatik	9
1.2.2)	Extrakardiale Symptomatik	10
1.3)	Absicht der Arbeit	11
2)	KRANKENGUT	13
2.1)	Allgemeine Angaben zum Krankengut	13
2.2)	Auswahl des Patientenkollektivs	15
3)	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	18
3.1)	Die typische Facies	18
3.2)	Augenärztliche Befunde	19
3.3)	Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Befunde	21
3.4)	Kieferorthopädische Befunde	23
3.5)	Symptome von Seiten des Skelettsystems	27
3.6)	Körperliche Entwicklung	31
3.6.1)	Schwangerschaftsverlauf, Medikamenteneinnahme der Mütter in der Schwangerschaft	31
3.6.2)	Geburtskomplikationen, Geburtsgewicht und -Länge	32
3.6.3)	Entwicklung im ersten Lebensjahr	32
3.6.4)	Statomotorische Entwicklung	34
3.6.5)	Körperproportionen	34
3.6.6)	Sexuelle Entwicklung	37
3.6.7)	Rachitisprophylaxe bei den Patienten Laborchemische Angaben zum Calcium-Stoffwechsel	38

		Seite
3.7)	Neurologische Befunde	39
3.8)	Seelische und geistige Entwicklung Schul- und Berufsfähigkeit	40
3.9)	Sonstige Anomalien und Mißbildungen	42
3.10)	Genetische Untersuchungen	43
3.10.1)	Familiäre Belastung	43
3.10.2)	Chromosomenanalysen	44
3.11)	Kardiologische Befunde	45
3.11.1)	Anlaß und Alter der Patienten bei der Erstvorstellung beim Arzt	45
3.11.2)	Klinische Befunde	46
3.11.3)	Vergleich der Symptomatik bei der ersten und letzten Vorstellung in unserer Klinik	53
3.11.4)	Spezielle Herzdiagnostik	54
3.11.5)	Operationsbefunde	63
3.11.6)	Sektionsbefunde	66
4)	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	67
4.1)	Pathologie der supravalvulären Aortenstenose (SVAS)	67
4.2)	Klinik und Diagnostik der SVAS Chirurgische Korrektur der SVAS	74
4.3)	Weitere typische kardiovaskuläre Symptome des Williams-Beuren-Syndroms	81
4.3.1)	Veränderungen der aus dem Aortenbogen abgehenden Gefäße (Pathologie und Klinik)	81
4.3.2)	Periphere Pulmonalstenosen (Pathologie und Klinik)	83
4.3.3)	Weitere kardiovaskuläre Anomalien	87

		Seite
4.4)	Extrakardiale Symptomatik Verbindung zum Syndrom der idiopathischen Hyperkalzämie	90
4.5)	Zur Ätiologie des Syndroms	103
4.5.1)	Die Rolle des Vitamin D	103
4.5.2)	Genetische Aspekte	109
4.5.3)	Das Williams-Beuren-Syndrom als Folge einer intrauterinen Infektion mit Rubeola- oder anderen Viren	112
4.5.4)	Andere Ursachen	113
4.6)	Die Prognose der Erkrankung	113
5)	ZUSAMMENFASSUNG	116
6)	LITERATURVERZEICHNIS	119
7)	ANHANG: Abkürzungsverzeichnis,	141
	Tabelle I - VIII	142
8)	LEBENSLAUF	190

1.) E I N L E I T U N G

1.1) GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK:

Angeborene Herzfehler kommen in einer Häufigkeit von 0,6 - 0,8 % (7) bei lebendgeborenen Kindern vor. Davon sind 5 - 6 % Stenosen im Ausflußtrakt des linken Ventrikels, die sich nach ihrer Lokalisation in subvalvuläre, valvuläre und supravalvuläre Aortenstenosen einteilen lassen.

Die seltenste der drei Formen, die supravalvulär gelegene Obstruktion, wurde erstmals 1842 von CHEVERS (35) als unmittelbar oberhalb der Aortenklappe gelegene zirkuläre Einengung des Lumens beschrieben. ARCHER (4) berichtet 1878 über ein fibröses, quer durch das Aortenlumen ziehendes Band. 1930 prägte MENCARELLI (113) den Begriff "supravalvuläre Aortenstenose" (SVAS) für derartige Läsionen.

Bei der Zusammenfassung der bis zu diesem Zeitpunkt in der Literatur beschriebenen Fälle von SVAS kamen CHEU et al. (27), DENIE et al. (38) und KREEL et al. (95) in den Jahren 1957 - 59 zu differierenden Fallzahlen, da noch keine einheitliche pathologisch-anatomische Klassifikation vorlag. Bei den meisten der bis dahin beschriebenen Befunde handelte es sich um klinisch unbedeutende Fälle von quer durch das Aortenlumen verlaufenden Bändern ohne stenotischen Effekt. Anhand des Zufallsbefundes einer erst intraoperativ diagnostizierten SVAS gelingt es erstmals (38), die klinischen Befunde retrospektiv in Relation zum pathologisch-anatomischen Substrat zu setzen. Die bisher nur autoptisch gestellte Diagnose SVAS wurde von MORROW et al. (116) sowie LOOGEN et al. (103) zum ersten Male aufgrund klinischer Befunde gestellt und autoptisch bestätigt.

Bevor PEROU (123) 1960 eine systematische Klassifikation der SVAS nach morphologischen Gesichtspunkten veröffentlichte, war die Einteilung der verschiedenen Formen hauptsächlich nach funktionellen Kriterien in echte, hämodynamisch wirksame Stenosen einerseits und in nicht obstruierende fibröse Bänder andererseits erfolgt. TAYBI et al. (142) erweiterten diese Einteilung um die Kombination der SVAS mit einer Hypoplasie der Aorta ascendens. Ein familiär gehäuftes Auftreten der SVAS wurde erstmals 1960 von WOOLEY et al. (151) beschrieben.

Kurz nacheinander berichteten WILLIAMS et al. (149) und BEUREN et al. (9) 1961 bzw. 1962 über das Vorkommen der SVAS als Teil eines Syndroms, das mit einem charakteristischen Gesichtsausdruck, der eine Prima-Vista-Diagnostik ermöglicht, sowie mit einer erheblichen geistigen und körperlichen Retardierung einhergeht. Nachdem BOURASSA und CAMPEAU (20) drei Fälle von sporadischen SVAS in Kombination mit peripheren Pulmonalstenosen beschrieben hatten, konnten BEUREN et al. (12) 1964 zeigen, daß periphere Pulmonalstenosen zusammen mit typischen Zahnmißbildungen weitere Bestandteile des neuentdeckten Syndroms darstellten.

BLACK et al. (16) sowie HOOFT et al. (79) wiesen 1963 zum ersten Mal auf die Ähnlichkeit des Gesichtsausdrucks bei Patienten mit dem Syndrom der SVAS und bei Patienten mit der schweren Form der idiopathischen Hyperkalzämie hin, wodurch das Interesse auf eine eventuelle gemeinsame Ätiologie der beiden Erkrankungen gelenkt wurde. Die idiopathische Hyperkalzämie, die in ihrer schweren Form erstmals 1952 von FANCONI et al. (51) beschrieben wurde, ist durch eine nicht im Rahmen anderer Erkrankungen auftretende Hyperkalzämie, durch Anorexie, Erbrechen und Obstipation sowie sekundäre, durch die Hyperkalzämie bedingte Organveränderungen an Gefäßen, Niere und Skelettsystem,

eine charakteristische Facies und häufig durch ein systolisches Herzgeräusch gekennzeichnet. GARCIA et al. (68) veröffentlichten 1964 den ersten Fall, der erwiesenermaßen die Merkmale beider Krankheitsbilder aufwies.

Aufgrund der auffallend ähnlichen Symptomatik wurden die bei der idiopathischen Hyperkalzämie vermuteten Störungen im Vitamin D-Metabolismus auch in die Überlegungen zur Ätiologie des Syndroms der SVAS miteinbezogen. In Betracht gezogen wurde eine Vitamin D-Intoxikation oder eine genetisch bedingte Vitamin D-Überempfindlichkeit, nachdem es gelungen war, im Tierversuch (28, 67) durch Gabe hoher Vitamin D-Dosen an tragende Kaninchen bei den Jungtieren Veränderungen an der Aorta zu erzeugen, die denen bei Patienten mit SVAS ähnelten. Auch die typischen Veränderungen an Zähnen und Skelett konnten auf diese Weise reproduziert werden (66). Die Autoren sahen dadurch eine Mitbeteiligung des Vitamin D an der Ätiologie des Syndroms der SVAS als bestätigt an, wiesen jedoch auch auf die Möglichkeit der Beteiligung weiterer genetischer und umweltbedingter Faktoren an der Entstehung des Krankheitsbildes hin.

Das gehäufte Auftreten des Syndroms der SVAS und der idiopathischen Hyperkalzämie zwischen 1960 und 1970 wurde mit der Gabe hoher Vitamin D-Dosen bei der Rachitis-Prophylaxe vor allem in England und Deutschland in Verbindung gebracht (13, 64, 141). 1966 sahen BEUREN et al. (13) den kausalen Zusammenhang zwischen einer Vitamin D-Hypersensibilität oder -Intoxikation, der Hyperkalzämie und der SVAS als sicher an. Sie hielten eine Revision der großzügig durchgeführten Rachitisprophylaxe für dringend erforderlich (13). Außerdem trennten sie die familiär gehäuft auftretende isolierte SVAS von der sporadisch im Rahmen des Syndroms auftretenden SVAS mit noch ungeklärtem Erbgang.

Auch ANTIA et al. (1) beobachteten das gemeinsame Vorkommen des Syndroms der SVAS und der idiopathischen Hyperkalzämie, konnten jedoch bei ihrem Krankengut keinen Anhalt für eine Vitamin D-induzierte Pathogenese finden. Sie wandten sich gegen die von BEUREN et al. (13) beschriebene Trennung der Formen der SVAS und deuteten sie als graduell unterschiedliche Ausprägung desselben Krankheitsbildes, als dessen Ursache sie einen bislang unentdeckten Stoffwechseldefekt im mütterlichen Organismus vermuteten.

HOEVELS (77) wandte sich 1973 gegen eine kausale Beziehung zwischen der idiopathischen Hyperkalzämie und dem Syndrom der SVAS und stellte auch die ätiologische Rolle des Vitamin D in Frage. Er bezweifelte darüber hinaus die gemeinsame Ätiologie der isolierten Form der SVAS und des Vollbilds des Syndroms.

Andere Autoren gaben in der Diskussion um die Ätiologie Verbindungen zum Marfan-Syndrom (24, 38, 123) und zu einer intrauterinen Rötelninfektion (143) sowie zum Pfaundler-Hurler-Syndrom (42) an.

BEUREN (15) vertrat 1972 eine neue Einteilung der SVAS in drei Typen:

1) die SVAS in Verbindung mit der schweren Form der idiopathischen Hyperkalzämie und dem Vollbild des Syndroms ("Williams-Beuren-Syndrom")
2) die sporadisch vorkommende isolierte Form der SVAS
3) die familiäre isolierte Form der SVAS.

Dabei hält er die Patienten mit vollausgeprägtem Syndrom für die Überlebenden der schweren Form der idiopathischen Hyperkalzämie im normokalzämischen Spätstadium.

Unter Annahme eines genetischen Defekts hatten JÖRGENSEN und BEUREN (82) 1965 nach Untersuchungen zur Aufklärung

des Erbgangs bei den verschiedenen Formen der SVAS für die einfache Form der isolierten SVAS einen autosomal-dominanten Erbgang mit verminderter Penetranz vermutet. Für das Syndrom nahmen sie einen geringfügigen, mit den zur Verfügung stehenden Mitteln noch nicht nachweisbaren Chromosomendefekt an. Sie hielten es für möglich, daß dieser jeweils durch Neumutation entstünde, da die Patienten das fortpflanzungsfähige Alter nicht erreichten.

1979 kommen GRIMM und WESSELHOEFT in einer genetischen Studie über 164 Patienten zu der Auffassung, daß eine strenge Trennung in die isolierte Form der SVAS und das Williams-Beuren-Syndrom nicht gerechtfertigt ist, sondern daß diese beiden Formen zwei Extreme eines kontinuierlichen Spektrums darstellen und durch den gleichen Basisdefekt bedingt sind. Sie gliedern die beobachteten Fälle von SVAS in drei Gruppen:

1) eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung mit stark variabler Expressivität, deren Spektrum von Mikrosymptomen bis zum Vollbild des Williams-Beuren-Syndroms reicht.

   Demgegenüber stellen sie

2) die SVAS als Bestandteil anderer Syndrome (z. B. Marfan-Syndrom)
3) Phänokopien der SVAS, die durch exogene Faktoren (Viren, Vitamin D, Thalidomid) hervorgerufen werden.

1.2) DAS WILLIAMS-BEUREN-SYNDROM:

1.2.1) Kardiale Symptomatik

Die am häufigsten, wenn auch nicht obligat vorkommende (84, 152) Läsion, von der ausgehend das Syndrom beschrieben wurde, ist die SVAS. Hierbei handelt es sich um eine angeborene Einengung der Aorta ascendens oberhalb der Sinus von Valsalva, die durch eine von außen sichtbare Einengung oder allein durch eine Verdickung der Gefäßwand bei äußerlich normalem Kaliber zustandekommt (123, 142). Eine weitere Form der SVAS bilden zwischen den Kommissuren verlaufende Bänder oder Membranen, die jedoch hämodynamisch meist ohne Bedeutung sind (123, 142). Die Stenose kann auf einen kurzen Abschnitt des Gefäßes begrenzt oder Teil einer unterschiedlich stark ausgeprägten diffusen Aortenhypoplasie sein (12, 116, 142). Die Ausprägung der Läsion variiert zwischen einer nur in der Angiographie sichtbaren, hämodynamisch unwirksamen Einengung und einer hochgradigen Obstruktion der linksventrikulären Ausflußbahn mit einem Druckgradient bis zu 180 mm Hg (31).

Eine Miteinbeziehung der Taschenklappen in die Läsion (22, 38, 45, 62, 83), die eine Beeinträchtigung der Koronardurchblutung (27, 116, 129) zur Folge haben kann, wird mehrmals beschrieben. Kommt es nicht zu einer Minderperfusion der Koronarien, so werden diese in vollem Maße dem praestenotisch erhöhten Druck ausgesetzt. Eine Erweiterung und Schlängelung dieser Gefäße (62, 96, 108, 116, 119, 120, 148) sowie vorzeitige arteriosklerotische Veränderungen (80, 103, 116) werden beobachtet.

Einen weiteren charakteristischen Bestandteil des Syndroms bilden periphere Pulmonalstenosen (12, 43, 96, 146).

Dieser Begriff bezeichnet isolierte oder multiple, ein- oder beidseitige, lokalisierte oder diffuse Einengungen der A. pulmonalis vom Pulmonalostium bis in die Gefäßperipherie (137). An weiteren intrakardialen Mißbildungen kommen Läsionen der Aorten-, Pulmonal- und Mitralklappe (43, 55, 84), Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte (55) sowie Stenosen der peripheren Arterien (75, 120) bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom gehäuft vor.

1.2.2) Extrakardiale Symptomatik

Als pathognomonisch gilt die typische Facies der Patienten mit dem Syndrom, die auch als "Koboldgesicht" oder "elfin face" bezeichnet wird. Sie umfaßt eine hohe breite Stirn, einen vergrößerten Augenabstand bei meist blauen Augen, weißliche Einlagerungen in die Iris, eine plumpe Nase mit tiefliegender Nasenwurzel und nach vorn weisenden Nasenlöchern sowie einen breiten Mund mit aufgeworfenen Lippen. In einzelnen Fällen kommt ein Epikanthus bei antimongoloider Lidachsenstellung und ein Strabismus concomitans convergens vor. Charakteristisch ist außerdem eine heisere, etwas metallisch klingende Stimme, die bei beiden Geschlechtern auftritt.

Das meist stark kariöse Gebiß der Patienten weist eine allgemeine Mikrodontie ("Mäusezähne"), ausgeprägte Anomalien der Zähne in Stellung und Form, fehlende Zahnanlagen und häufig Dysgnathien auf (12, 92).

Das Skelettsystem weist gehäuft Mißbildungen in Form einer leichten Mikrozephalie (2, 15, 84, 79) sowie Skoliosen der BWS und LWS aller Schweregrade auf (43, 146, 148).

Störungen der sexuellen Entwicklung kommen bei beiden Geschlechtern vor und äußern sich bei Jungen in einem

Maldescensus testis und einer Hypoplasie des äußeren Genitale (13, 15, 43, 84, 127), bei Mädchen in einer Pubertas praecox (13, 15).

Auffällig ist außerdem das gehäufte Auftreten von Leisten- und Nabelhernien, die ein operatives Eingreifen erfordern (84, 146).

Die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder ist stark verlangsamt: Oft besteht schon praenatal ein Minderwuchs. Im ersten Lebensjahr fallen die Patienten durch Trinkschwierigkeiten, häufiges Erbrechen, Obstipation, schlechte Gewichtszunahme und Gedeihstörungen auf. Oft bleiben die Patienten bis zur Pubertät in Größe und Gewicht hinter den Gleichaltrigen zurück. Auch das Sitzen, Laufen und Sprechen wird später als üblich erlernt.

Das Syndrom geht mit einer erheblichen geistigen Retardierung einher, die als Debilität bis Imbezillität (5, 13, 22, 46) bei Intelligenzquotienten zwischen 40 und 80 nach Wechsler beschrieben wird. Dabei können die relativ gut ausgebildeten sprachlichen Fähigkeiten der Kinder, die eine freundliche Wesensart besitzen und meist sehr zutraulich und kontaktfreudig sind, das wahre Ausmaß der geistigen Behinderung verbergen und eine Überforderung durch die Umgebung bewirken.

1.3) ABSICHT DER ARBEIT

Das Krankheitsbild des Williams-Beuren-Syndroms soll anhand des Krankenguts der Abteilung für Pädiatrische Kardiologie der Universitäts-Kinderklinik Tübingen dargestellt und diskutiert werden. Zwischen 1967 und 1982 wurden hier 37 Fälle diagnostiziert.

Der Beobachtungszeitraum, der sich bei einem Drittel der Patienten auf über 10 Jahre erstreckt, läßt neben einer Darstellung des Syndroms in unterschiedlichen Ausprägungen eine Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung zu und ermöglicht so - in beschränktem Umfang - prognostische Aussagen.

Besondere Aufmerksamkeit soll außerdem der Ätiologie des Syndroms gewidmet werden, wobei die Vielfalt der bislang dazu existierenden Hypothesen schon in Abschnitt 1.1) angedeutet wurde.

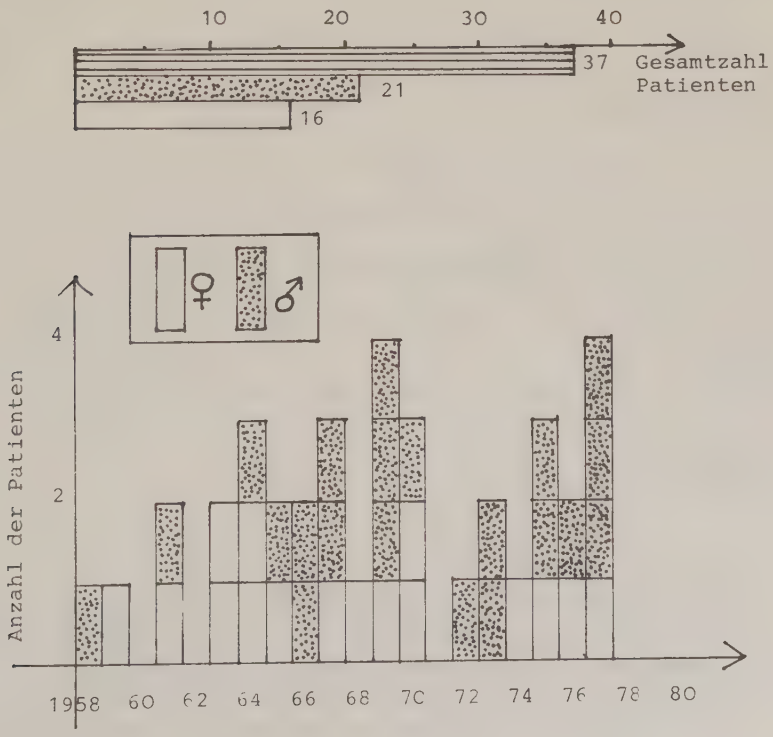
2) K R A N K E N G U T

2.1) ALLGEMEINE ANGABEN ZUM KRANKENGUT:

Beobachtungszeitraum, Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Im Beobachtungszeitraum zwischen Januar 1967 und Januar 1982 (je einschließlich), der 15 Jahre und 1 Monat (15 1/12 Jahre) umfaßt, wurde an der kardiologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Tübingen bei insgesamt 37 Patienten die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom gestellt. Die Verteilung auf die Geburtsjahrgänge und die Geschlechtsverteilung sind der Abbildung 1 zu entnehmen.

Abbildung 1



Das Überwiegen des männlichen Geschlechts (♂:♀ = 21:16) ist statistisch nicht signifikant (α = 0,05). Die Verteilung auf die Geburtsjahrgänge nach Anzahl und Geschlechtsproportion erscheint unauffällig.

Bis jetzt sind in unserem Krankengut keine nach 1977 geborenen Kinder mit Williams-Beuren-Syndrom bekannt.

Beobachtungszeitraum beim einzelnen Patienten

Neben einer Querschnittsuntersuchung erlauben die relativ langen Beobachtungszeiträume bei den einzelnen Patienten eine Längsschnittuntersuchung bzw. eine Verlaufskontrolle, die zu prognostischen Aussagen genützt werden kann. Tabelle 1 zeigt die Beobachtungszeiträume in unserem Patientengut auf.

Tabelle 1

Beobachtungszeitraum beim einzelnen Patienten

Zeitraum in Jahren	$0 < x \leq 1$	$1 < x \leq 3$	$3 < x \leq 5$	$5 < x \leq 10$	$x > 10$	Summe der Patienten
nichtoperierte Kinder	3	5	5	8	8	29
operierte Kinder	-	-	2	1	5	8
Kinder insgesamt	3	5	7	9	13	37

Besonders zu erwähnen ist hier, daß nur bei 8 von 37 Kindern der Beobachtungszeitraum kürzer als drei Jahre ist, während 13 Patienten, also etwas mehr als ein Drittel aller Patienten länger als 10 Jahre an unserer Abteilung betreut und beobachtet wurden.

2.2) AUSWAHL DES PATIENTENKOLLEKTIVS

Die Verdachtsdiagnose Williams-Beuren-Syndrom, die aufgrund der typischen Facies, eines systolischen, auf eine Aortenstenose hinweisenden Geräuschs über dem Herzen sowie einer Gedeihstörung im ersten Lebensjahr und/oder einer geistigen Behinderung gestellt wurde, wurde bei 28 Patienten durch eine Herzkatheteruntersuchung mit Angiokardiographie bestätigt (Ergebnisse der speziellen Herzdiagnostik siehe Abschnitt 3.11.4).

Bei 8 Patienten war die Operation eines kardialen Vitiums angezeigt, so daß hier auch der operative Befund zur Diagnosestellung herangezogen werden konnte. Die Operationsindikationen sind in Tabelle 2 aufgeführt, die ausführlichen Operationsbefunde in Abschnitt 3.11.5).

Tabelle 2

Operationsindikationen bei 8 Patienten (4♀, 4♂)

Indikation	Anzahl der Patienten
Hochgradige SVAS (Gradienten von 75,80,80,90 mm Hg)	4
Hochgradige SVPSt (Gradient von 70 mm Hg)	1
Morbus Fallot	1
VSD	1
IStA und subvalv. PSt.	1
	8

Bei 9 Patienten, die nicht oder noch nicht herzkatheterisiert wurden, wurde die Diagnose aufgrund der ausgeprägten klinisch feststellbaren Symptomatik, insbesondere aufgrund der Kombination der typischen kardialen und extrakardialen Symptome gestellt. Die diagnostischen Kriterien sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3

Diagnostische Kriterien bei Patienten, die nicht herzkatheterisiert wurden

Patient	Facies	Typische Stimme	Auskultationsbefund, EKG	Geburtsgewicht < 2500 g	Gedeihstörungen im 1. Lebensjahr	Statomotorische Retardierung	Geistige Retardierung	Störungen der sexuellen Entwicklung	Hernien	Skelett: Skoliose/ Hüftdysplasie	Zahnmißbildungen
(1) ♂ H.A.	(+)	-	2/6 Systolikum im 2.ICR re.	-	+	-	+	+	-	-/-	+
(3) ♂ O.B.	+	+	2/6 Systolikum im 3.ICR re.. EKG:angedeutete Re.Hypertr.	-	+	-	(+)	+	-	-/-	-
(5) ♀ M.C.	+	+	Systolikum 2. ICR li.	-	-	-	(+)	-	-	-/-	+
(14) ♀ G.G.	+	+	kein Geräusch re.ventr. Repol.störungen	+	+	+	+	-	-	-/+	-
(15) ♂ T.H.	+	+	2/6 Systolikum li.infraklavikulär	+	+	-	(+)	-	-	-/-	-
(17) ♀ N.H.	+	+	2/6 Systolikum Herzsp.	-	-	+	+	-	-	-/-	+
(19) ♂ B.K.	+	+	2/6 Systolikum 2.ICR li.	-	+	+	+	+	-	-/-	+
(24) ♀ D.M.	+	+	2/6 Systolikum 2.ICR re. Ekg:Li.Bet.	-	+	+	+	-	-	-/+	-
(33) ♂ J.T.	+	+	3/6 Systolikum Herzbasis EKG: Re.Bet. Li.Hypertr.u. li.ventr.Repol.Stör.	+	+	+	+	+	+	-/+	-

Die Identifizierung des einzelnen Patienten erfolgt über eine fortlaufende Numerierung nach alphabetischer Reihenfolge (1-37) und die Initialen.

3) U N T E R S U C H U N G S E R G E B N I S S E :

3.1) DIE TYPISCHE FACIES:

Die typische Facies, die schon in der Einleitung (Abschnitt 1.2) beschrieben wurde, gilt nicht nur für das Williams-Beuren-Syndrom, sondern auch für das Syndrom der idiopathischen Hyperkalzämie als pathognomonisch.

Von unseren 37 Patienten wiesen 28 die typische Facies auf; bei 9 Patienten war der Gesichtsausdruck zwar auffällig, aber nicht ganz typisch. Die Ausprägung der Facies beim einzelnen Patienten ist Tabelle I zu entnehmen.

Bei den meisten unserer Patienten wurde die typische Facies während der Säuglingszeit (bis zum Ende des ersten Lebensjahrs) erstmals bemerkt; auch bei Patienten, die erst in höherem Lebensalter zum ersten Mal in unserer Klinik vorgestellt wurden, konnte rückblickend anhand von Fotographien nachgewiesen werden, daß der typische Gesichtsausdruck schon im ersten Lebensjahr vorhanden, aber unbemerkt geblieben war.

Nach unseren Beobachtungen kann als gesichert gelten, daß die Facies schon bei der Geburt zumindest in Andeutungen vorhanden ist und sich im Lauf des ersten Lebensjahrs voll entwickelt. Später ändert sich die Ausprägung dieses Merkmals nur noch geringfügig.

3.2) AUGENÄRZTLICHE BEFUNDE:

Von 24 Patienten liegen Befunde einer eingehenden augenärztlichen Untersuchung vor, die bei 20 Patienten in der Abteilung Augenheilkunde I der Universitäts-Augenklinik Tübingen (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. J. Thiel), bei 4 Patienten bei niedergelassenen Augenärzten durchgeführt wurde. Das Hauptinteresse richtete sich bei dieser Untersuchung auf den für das Williams-Beuren-Syndrom typischen Strabismus und auf den Verlauf der Retinagefäße.

In unserem Patientengut erbrachte die Untersuchung des Augenhintergrundes bei 14 von 24 Patienten eine mäßig bis stark vermehrte Schlängelung der Arterien aller Größenordnungen (siehe Abbildung 2). Nur bei einer Patientin waren außerdem die Venen in Papillennähe stark geschlängelt; bei den übrigen Patienten waren sie in Verlauf und Kaliber unauffällig. Ein zwölfjähriger Junge, bei dem eine Nierenaplasie rechts sowie eine Nierenarterienstenose links bekannt sind, wies einen Fundus hypertonicus (Stadium I) auf.

In 12 Fällen, also bei der Hälfte der untersuchten Patienten, lag ein Strabismus concomitans vor, der in 11 Fällen als Strabismus convergens imponierte, bei einem Patienten jedoch in der seltenen Form des Strabismus divergens auftrat. Drei der Patienten mit Strabismus concomitans convergens wiesen einen einseitigen Strabismus auf, während in 8 Fällen ein alternierendes Schielen vorlag.

Bei 7 der 24 Patienten wurden weißschollige Einlagerungen in der Iris, die der Irisdysplasie bei Morbus Down (Brushfield-Spots) ähneln, festgestellt.

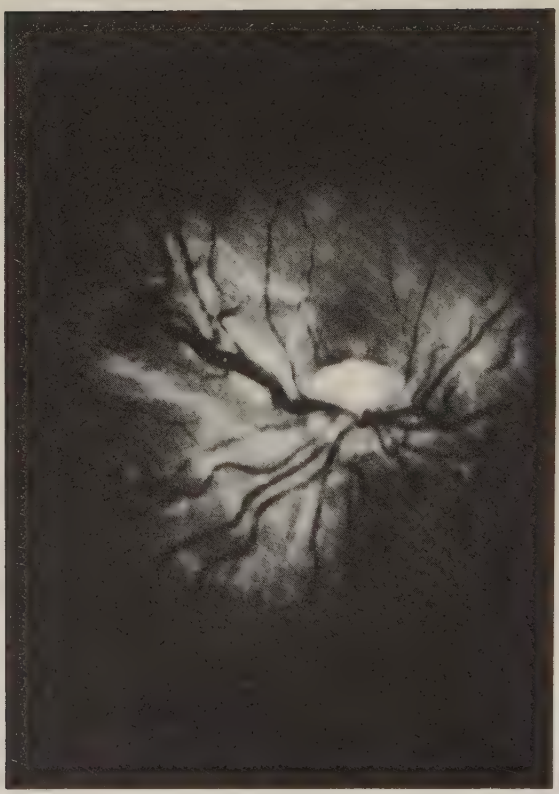


Abbildung 2

Tortuositas der Retina-Arterien (♀ ; 13 4/12 Jahre alt)

3.3) HALS-NASEN-OHREN-ÄRZTLICHE BEFUNDE:

Im Rahmen einer Kontrolluntersuchung wurden elf Patienten im Alter zwischen 5 7/12 und 19 11/12 Jahren in der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Tübingen (Abteilung für Phoniatrie und Audiologie, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Breuninger) vorgestellt. Die hier durchgeführte Untersuchung umfaßte eine indirekte Laryngoskopie, eine Epipharyngoskopie, eine Rhinoskopie, eine Otoskopie sowie eine Hörprüfung und ein Sonagramm. Die Fragestellung richtete sich vor allem auf makroskopisch sichtbare Veränderungen im Kehlkopfbereich, die das morphologische Korrelat der charakteristischen, metallisch klingenden Stimme der Patienten mit WBS bilden könnten. Eine Hörprüfung sollte Hinweise auf eine möglicherweise durch eine Innenohrverkalkung hervorgerufene Schwerhörigkeit geben, die von BEUREN (13) beim Syndrom der SVAS beobachtet wurde.

Acht der elf Patienten wiesen die typische heisere Stimme auf. Die Kehlkopfspiegelung erbrachte bei allen Patienten einen makroskopisch unauffälligen Befund.

Die Hörprüfung ergab bei vier Kindern eine leichte Einschränkung der Schall-Leitung, bei drei Patienten einen beidseitigen Hochtonabfall im Bereich zwischen 1,2 und 6 KHz sowie in weiteren vier Fällen einen unauffälligen Befund.

Das Sonagramm ermöglicht die graphische Darstellung der menschlichen Stimme anhand eines vom Probanden gesprochenen Testworts. In der dreidimensionalen Abbildung zeigt die Abszisse die Frequenz in KHz, die Ordinate den Schalldruckpegel in Dezibel, während die Zeit auf einer dritten Koordinate senkrecht zu der von den beiden anderen Achsen gebildeten Ebene aufgetragen ist.

Der Vergleich des Testwortes "Speiseeis" bei unseren Patienten und gleichaltrigen Normalpersonen erbrachte keinen signifikanten Unterschied, d. h. die für das Syndrom typische Stimmveränderung ist im Sonagramm nicht nachweisbar. (Siehe Abb. 3)

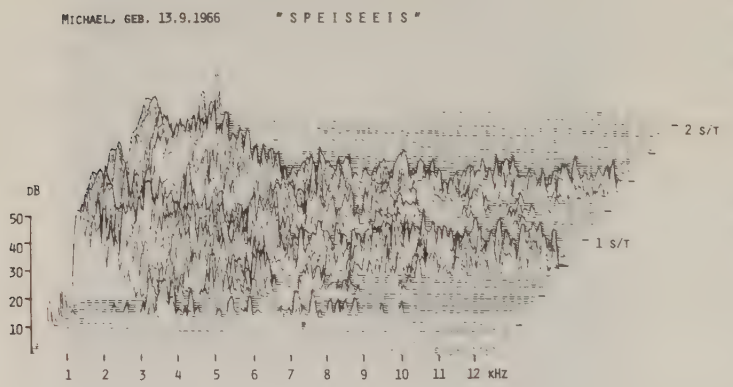


Abbildung 3 Sonagramm, Testwort "Speiseeis" (Erläuterung siehe Text).

Bei einer inzwischen verstorbenen Patientin (6 U. D.) war eine Mikrolaryngoskopie in Intubationsnarkose durchgeführt worden, die eine vermehrte Gefäßschlängelung sowie ein geringes Ödem im Bereich der Stimmlippen ergab. Bei einer weiteren Patientin war im Alter von zwei Jahren eine walzenförmige Verdickung der Stimmbänder festgestellt worden; bei einem Jungen war die typische Stimme im Alter von neun Jahren als "funktionelle hyperkinetische Dysphonie" gedeutet worden.

3.4) KIEFERORTHOPÄDISCHE BEFUNDE:

Bei insgesamt 12 Patienten (5♀, 7♂) im Alter von 5 7/12 bis 19 11/12 Jahren wurde eine eingehende kieferorthopädische Untersuchung in der Abteilung für Kieferorthopädie (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. D. Dausch-Neumann) des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen durchgeführt. Die Untersuchung umfaßte:

1) die Herstellung von nach kieferbezüglichen Ebenen getrimmten Kiefermodellen von Ober- und Unterkiefer
2) ein Orthopantomogramm
3) ein Fernröntgenseitenbild des Schädels
4) Fotographien von Mund und Gesicht

Von den zwölf untersuchten Patienten besaßen drei noch das Milchgebiß, weitere drei Patienten befanden sich in der Phase des Zahnwechsels, während bei sechs Patienten das bleibende Gebiß untersucht werden konnte. Die Untersuchungsergebnisse der Patienten in der Phase des Zahnwechsels und die der Patienten mit bleibendem Gebiß werden gemeinsam abgehandelt, da auch im Wechselgebiß nur die bleibenden Zähne von den hier beschriebenen Veränderungen betroffen sind.

Fehlende Zahnanlagen (siehe auch Tabelle II/1 A)

Bei einem der drei Patienten, die noch das Milchgebiß besaßen, fehlten die Anlagen der mittleren Milchschneidezähne des Unterkiefers. Bei sechs der übrigen Patienten fehlten Zahnanlagen im bleibenden Gebiß: Bei zwei Patienten waren die ersten Prämolaren des Oberkiefers, bei einem der beiden Patienten zusätzlich die zweiten Prämolaren des Oberkiefers betroffen; bei zwei weiteren Patienten war je ein Schneidezahn des Unterkiefers nicht angelegt, wobei bei einem der Patienten außerdem im Unterkiefer noch ein Prämolar fehlte.

Bei zwei Patienten fehlten alle vier Weisheitszähne; eine Patientin wies neben der fehlenden Anlage eines Weisheitszahns einen überzähligen Schneidezahn der unteren Frontzahnreihe auf.

Schmelzhypoplasie und Hypomineralisation(siehe auch Tabelle II/1B)
Ausgeprägte Schmelzdefekte und multiple Entkalkungen fanden sich bei einer Patientin im bleibenden Gebiß.

Mikrodontie bzw. Hypoplasie
Im Milchgebiß waren bei zwei der drei Patienten die seitlichen Schneidezähne und die Eckzähne des Unterkiefers hypoplastisch; zusätzlich zeigte sich bei einem Patienten noch eine Mikrodontie aller vier mittleren Incisivi sowie der seitlichen Schneidezähne und Eckzähne des Oberkiefers.

Im bleibenden Gebiß waren bei einem Patienten die mittleren Schneidezähne des Oberkiefers hypoplastisch, die seitlichen Schneidezähne erschienen bei zwei Patienten zu klein, während im Unterkiefer nur der seitliche Schneidezahn links hypoplastisch war. Die Eckzähne des Oberkiefers beidseits sowie des Unterkiefers rechts waren bei je zwei Patienten hypoplastisch, während nur in einem Fall der linke Eckzahn des Unterkiefers zu klein erschien.

Bei drei Patienten waren jeweils zwei, drei oder vier der insgesamt acht Prämolaren hypoplastisch, wobei Ober- und Unterkiefer in gleichem Maße betroffen waren. Bei fünf der neun Patienten war keine Hypoplasie der bleibenden Zähne nachweisbar.

Anomale Kronenform:
Eine anomale Kronenform aller Milchmolaren, die knospenförmig nach oben zuliefen, zeigte sich bei einem 5 8/12 Jahre alten Patienten (siehe Abb. 4).

Im bleibenden Gebiß wiesen bei zwei Patienten die Prämolaren, bei weiteren zwei Patienten auch die Molaren eine anomale Form auf:
Die Prämolaren waren insgesamt zu schmal, abgerundet und liefen knospenförmig nach oben zu. Die Molaren zeigten eine verkleinerte Kaufläche bei einer vergrößerten Anzahl von Kauhöckern, die außerdem ungewöhnlich angeordnet waren. Zusätzlich zu den oben erwähnten Befunden wies eine Patientin Eckzähne mit überlanger Kronenform auf; bei einer weiteren Patientin fielen zapfenförmige seitliche Schneidezähne und Prämolaren auf (siehe auch Abbildung 5).
Vier der Patienten wiesen keine Formanomalien der bleibenden Zähne auf.

Abbildung 4 Anomale Kronenform der Milchmolaren (♂, 5 8/12 Jahre)

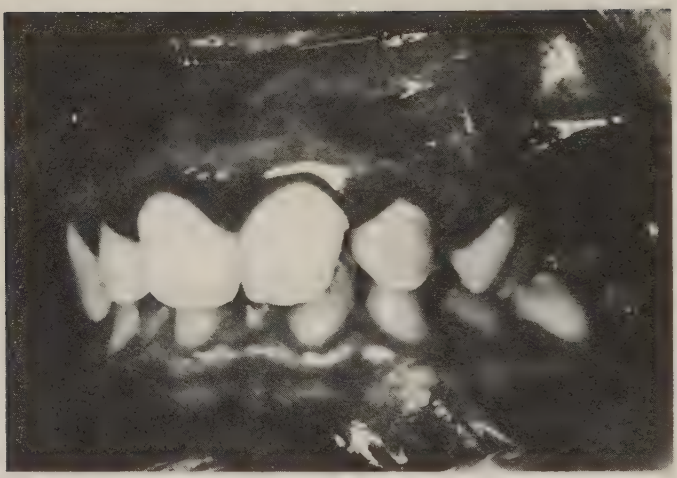


Abbildung 5 Zapfenförmige mittlere und seitliche Schneidezähne (♀, 12 Jahre)

Zahnstellungs- und Bißanomalien

Bei allen zwölf Patienten liegen Bißanomalien vor. Der Unterkiefer ist bei einem Patienten stark unterentwickelt. In einem weiteren Fall ist er nach links verlagert, was einen Kreuzbiß links zur Folge hat. Ein anderer Patient weist zusätzlich zu einer mandibulären Verlagerung nach links eine Kieferkompression des Ober- und Unterkiefers auf. Die Kompression des Ober- und Unterkiefers in zwei weiteren Fällen ist bei einem der betroffenen Patienten mit einer starken Protrusion der Oberkiefer-Front, beim anderen mit einem beidseitigen Kreuzbiß kombiniert. Im Bereich des Oberkiefers besteht bei zwei Patienten eine Kieferkompression mit lückiger Protrusion.

Mit den genannten Zahnstellungsanomalien zusammen treten folgende Bißanomalien auf:
Bei vier Patienten liegt eine Distalbißlage vor, deren Ausmaß in zwei Fällen eine halbe Prämolarenbreite beträgt, bei zwei Patienten eine Mesialbißlage in Kombination mit einer Progenie. In sechs Fällen wurde eine Neutralbißlage gefunden. Bei einem der Patienten führt eine Verlängerung der Frontzahngruppe zu einem Einbiß in die Gaumenschleimhaut; ein Mädchen weist eine Protrusion des Oberkiefers auf. Bei einem Patienten ist der seitliche Schneidezahn des Oberkiefers rechts im Milchgebiß progen verzahnt.

Die Befunde im einzelnen sind in Tabelle II/1 und II/2 aufgeführt.

Neben diesen im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen erhobenen Befunde liegen bei weiteren zehn Patienten Befunde niedergelassener Zahnärzte vor:
Sechs Patienten wiesen die typischen Veränderungen der Prämolaren auf; in einem dieser Fälle wurden zusätzlich fehlende Zahnanlagen beschrieben. Eine Patientin hatte hypoplastische Schneidezähne, bei einer weiteren Patientin waren die Eckzähne auffallend spitz. Bei zwei Patienten wurde eine Schmelzhypoplasie der Frontzähne und der Molaren beschrieben.

3.5) SYMPTOME VON SEITEN DES SKELETTSYSTEMS:

3.5.1) Schädelveränderungen:

Von 17 Patienten wurde im Rahmen einer Kontrolluntersuchung eine seitliche Schädel-Röntgenaufnahme angefertigt. Als Kontrollbefunde wurden Schädelaufnahmen gleichaltriger Normalpersonen herangezogen.

In 15 Fällen war der Befund der Schädelnähte altersentsprechend, bei einem 5 8/12 Jahre alten Mädchen fand sich eine sekundäre prämature Nahtsynostose und eine Mikrozephalie. Der Kopfumfang lag auf der 10. Percentile. Ein weiterer Patient war im Alter von vier Jahren wegen einer prämaturen Nahtsynostose operiert worden. Eine Mikrozephalie im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen und/oder einen Kopfumfang unterhalb der 10. Percentile fand sich bei 9 der 17 Patienten. Da 9 Patienten noch nicht sechs Jahre und 12 Patienten noch nicht zwölf Jahre alt waren, kann nicht mit Sicherheit ausgesagt werden, ob es sich im Einzelfall um einen bleibenden Wachstumsrückstand oder um eine vorübergehende Entwicklungsstörung handelt. (Bezüglich des Kopfumfangs siehe auch Abschnitt 3.6.5).

Röntgenologische Hirndruckzeichen waren bei keinem der Patienten festzustellen.

In zwei Fällen (zwei Jungen im Alter von 5 5/12 und 16 2/12 Jahren) wurde eine verdickte Kalotte beschrieben. Bei einem 7 8/12 Jahre alten Jungen fiel eine leichte Hyperostose des Os parietale und occipitale auf. Eine Osteoporose war in keinem Fall festzustellen.

Bei drei Patienten erschien der Hirnschädel gegenüber dem Gesichtsschädel relativ klein. Bei einer weiteren Patientin fand sich eine Hypoplasie des Mittelgesichts.

3.5.2) Veränderungen der Wirbelsäule:

Bei 13 (7♀, 6♂) der 37 Patienten wurde eine BWS-Skoliose diagnostiziert, die in drei Fällen rechts-konvex, in acht Fällen links-konvex imponierte und in zwei Fällen eine s-förmige Krümmung aufwies. Bei zehn Patienten konnten Skoliosen mäßigen Ausmaßes durch konservative Behandlung

(Krankengymnastik) therapiert werden; bei zwei Patienten erforderte die Schwere der Skoliose das Tragen eines Milwaukee-Korsetts, eine weitere Patientin mußte sich einer Spondylodese-Operation unterziehen.

Bei drei Patienten wurden Mißbildungen einzelner Wirbel - eine Bogenschlußstörung von L5 bzw. S1 bis S5 und mehrfache Wirbelmißbildungen im HWS-Bereich - beobachtet.

3.5.3) Hüftgelenksveränderungen:

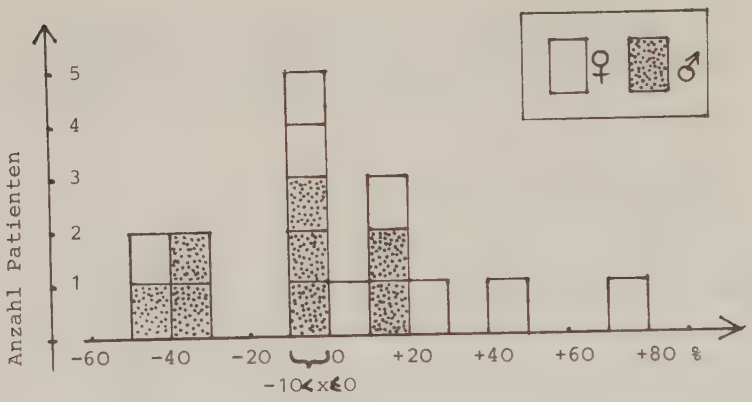
Bei elf der 37 Patienten (6♀, 5♂) fand sich eine angeborene Hüftdysplasie, die bei acht Patienten beidseitig ausgebildet war. Es handelte sich hauptsächlich um Dysplasien ersten und zweiten Grades. Nur bei einem Jungen trat eine Subluxation auf, die mit einem Hüftspreizapparat behandelt wurde, als der Patient vier Jahre alt war.

3.5.4) Bestimmung des Ossifikationsalters aus Röntgenaufnahmen der Handwurzel:

Bei 16 Patienten wurde das mittlere Ossifikationsalter anhand einer Handwurzel-Röntgenaufnahme bestimmt und mit dem Lebensalter verglichen. Bei 6 Patienten (4♀, 2♂) war eine Akzeleration des Knochenalters zwischen 10 und 80 %, bei 4 (3♂, 1♀) Patienten eine Retardierung zwischen 10 und 58 % festzustellen. Das Ausmaß der Retardierung bzw. Akzeleration und die Geschlechtsverteilung ist in Abbildung 6 angegeben. Aus der Abbildung ergibt sich der Eindruck, daß bei Jungen eher eine Retardierung, bei Mädchen eher eine Akzeleration vorkommt.

Abbildung 6

Akzeleration bzw. Retardierung des Knochenalters im Vergleich zum Altersdurchschnitt



3.5.5) Weitere Mißbildungen des Skelettsystems:

In insgesamt fünf Fällen wurde eine Klinodaktylie beobachtet, die in vier Fällen den fünften Finger beidseits und in einem Fall den fünften Zeh des linken Fußes betraf. Bei einer Patientin fand sich eine knöcherne Verwachsung der beiden Unterarmknochen, die eine eingeschränkte Beweglichkeit im Ellbogengelenk verursacht.

3.6 KÖRPERLICHE ENTWICKLUNG:

3.6.1) Schwangerschaftsverlauf Medikamenteneinnahme der Mütter in der Schwangerschaft

Eine Befragung der Mütter bezüglich des Schwangerschaftsverlaufs, insbesondere nach durchgemachten Infektionen, erbrachte keine Besonderheiten. Bei den Müttern von 31 Patienten liegen Informationen über eine Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft vor:
Mehr als die Hälfte der Frauen (16 der 31 Mütter) gaben an, keine Medikamente eingenommen zu haben. Die übrigen Frauen hatten die folgenden Präparate einzeln oder in Kombination eingenommen:
In 12 Fällen kann die Einnahme von Calcium- und/oder Vitamin D-Tabletten als gesichert gelten. Von diesen 12 Frauen hatten vier in der ganzen Schwangerschaft oder während zwei Monaten Natabec/Natabec F (= 400 i.E. Vit. D) erhalten. Eine Frau hatte die Kombination von Kalzan und Prenatal (= 200 i.E. Vit. D) eingenommen. Die übrigen Frauen gaben die Einnahme nicht näher definierter Stärkungsmittel, Kalk- und Vitamin-Präparate an. Acht der 15 Frauen, die Medikamente eingenommen hatten, berichteten über die Einnahme von Hydroxyprogesteron (bei Abortus imminens), Thyroxin, Pyridoxin, Antiemetika und Antihypotonika.

Anamnestisch war zu erfahren, daß bei vier Müttern eine bis drei Fehlgeburten der Geburt der Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom vorausgegangen war; die Ursache dieser Aborte konnte jedoch in keinem Fall geklärt werden.

3.6.2) Geburtskomplikationen, Geburtsgewicht und -länge:

In neun Fällen sind Geburtskomplikationen wie ein Geburtsstillstand auf unterschiedlicher Höhe, eine kindliche Asystolie unter der Geburt, Nabelschnurumschlingungen und eine Placenta praevia bekannt. Bei einer Zwillingsgeburt wurde eine Patientin als erste geboren, die Schwester kam tot zur Welt und wies eine Meningozele auf.

Geburtsgewicht und -länge

Bei 30 Patienten liegen Angaben zum Geburtsgewicht vor; 29 Patienten wurden in oder nach der 38. SSW geboren, ein Patient in der 33. SSW. Die Mittelwerte und Standardabweichungen des Gesamtkollektivs sowie die nach Geschlechtern getrennt berechneten Werte sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Bei 23 Patienten ist die Körperlänge bei der Geburt bekannt. Die Mittelwerte unseres Kollektivs und die Vergleichszahlen der Normalbevölkerung sind ebenfalls Tabelle 4 zu entnehmen.

3.6.3) Entwicklung im ersten Lebensjahr:

Eine retrospektive Befragung der Mütter zur frühkindlichen Entwicklung brachte folgende Ergebnisse:
Bei 25 Patienten traten Trinkschwierigkeiten auf, 29 Patienten nahmen schlecht zu. Seltener wurde über häufiges Erbrechen (in 12 Fällen) und häufige Verstopfung (in 19 Fällen) berichtet. Eine Dyspnoe wurde von 4 Müttern beobachtet, während in 14 Fällen angegeben wird, daß das Kind bei Anstrengung einmal blau geworden sei oder blaue Lippen bekommen habe.

Tabelle 4

Geburtsgewicht und -länge

A

Geburtsgewicht (in g)	Mittelwert $\bar{x}$	Standardabweichung $\pm$ s	Mittelwert in der Normalbevölkerung $\bar{x}_n$ (101)
Gesamtkollektiv (n=30)	2810	$^{+}_{-}$490	
Mädchen (n=13)	2650	$^{+}_{-}$740	3350
Jungen (n=17)	2920	$^{+}_{-}$460	3500
Geburtslänge (in cm)			
Gesamtkollektiv (n=22)	48,5	$\pm$ 3,2	
Mädchen (n=9)	47,6	$\pm$ 4,5	51,2
Jungen (n=13)	48,9	$\pm$ 2,1	52,0

B

Percentilenangaben

Geburtsgewicht	>50.Perc.	≤50.Perc.	davon: ≤5.Perc.
Gesamtkollektiv (n=30)	4	26	11
Mädchen (n=13)	2	11	4
Jungen (n=17)	2	15	7
Geburtslänge			
Gesamtkollektiv (n=23)	1	22	10
Mädchen (n= 9)	0	9	5
Jungen (n=14)	1	13	5

3.6.4) Statomotorische Entwicklung:

Die Angaben zum Zeitpunkt des Erlernens verschiedener statomotorischer Fähigkeiten variieren in weiten Grenzen, insgesamt wird jedoch bei ungefähr der Hälfte der Kinder eine Verspätung gegenüber dem Durchschnitt deutlich: 20 Kinder erlernten erst im Alter von über 12 Monaten zu sitzen (durchschnittliches Alter 6 - 8 Monate), wobei Extremwerte von 1 6/12 bzw. 3 Jahren vorkommen. Das freie Laufen wurde von 19 Kindern erst im Alter von über 2 Jahren erlernt, hier kann als Durchschnittswert die Zeit zwischen 1 und 1 6/12 Jahren angesehen werden.

3.6.5) Körperproportionen:

(anhand der Relationen von Körpergröße, -gewicht und Kopfumfang)

Hierzu liegen Meßwerte von 17 Patienten vor, die in Tabelle 5 aufgeführt sind. Die Meßwerte wurden Percentilenrängen nach TANNER und WHITEHOUSE (140) zugeordnet.

Beim Vergleich der Percentilenränge der drei Meßgrößen beim einzelnen Patienten fällt auf, daß in 4 Fällen die Ränge der drei Größen übereinstimmen und daß in 8 Fällen nur eine der drei Größen abweicht. Daraus läßt sich ableiten, daß es sich in diesen Fällen um proportionierte Abweichungen von den Normalwerten handelt.

Tabelle 5 zeigt die Einordnung der Patienten bezüglich der Durchschnittswerte (50. Percentile) im Überblick. Hier fällt das eindeutige Überwiegen der unterdurchschnittlichen Werte auf.
Eine nicht mehr als physiologisch anzusehende Einordnung unterhalb der 3. Percentile wird jedoch bezüglich der Körpergröße nur in 4 von 17 Fällen, bezüglich des Körpergewichts nur in drei und bezüglich des Kopfumfangs nur in 2 Fällen beobachtet.

Die 97. Percentile wird nur von einem Patienten in Bezug auf den Kopfumfang überschritten, hier lag ein Hydrocephalus internus vor.

Tabelle 5

A) Körperproportionen: Relation von Körpergröße, -gewicht und Kopfumfang

(Meßwerte von 17 Patienten)

	Name	Alter in Jahren Monaten	Körpergröße in cm	Percentile	Körper-gewicht in kg	Percentile	Kopf-umfang in cm	Percentile
♂	1 H.A.	5 5/12	117	50. - 75.	22	50.	49,5	10. - 25.
	4 E.B.	22 7/12	161	3.	59	25.- 50.	60	97. (Hydrozephalus int.)
	8 M.E.	14 6/12	151	3.	37	3.	51	3.
	10 M.F.	11 7/12	143	10. - 25.	30	3.- 10.	56	90. - 97.
	12 W.G.	11 10/12	142	10. - 25.	36	25.	51,5	10.
	18 T.I.	19 10/12	166	3. - 10.	60	25.- 50.	54	10.
	19 B.K.	11 3/12	137	3. - 10.	26	3.	54	50. - 75.
	23 J.M.	12 4/12	153	50.	49	75.- 90.	54,5	50. - 75.
	25 R.P.	16 2/12	167	3.	47	3.- 10.	54,5	25.
	31 J.S.	5 6/12	113	3. - 10.	17,5	25.	46	3.
	35 U.W.	7 8/12	140	90. - 97.	28	50.- 75.	53	75.
	33 J.T.	4 7/12	93	3.	12,7	3.	49,5	25.
♀	7 S.E.	11 3/12	144	25. - 50.	29	10.	52	25.
	9 R.E.	13 4/12	155	25. - 50.	40	10.- 25.	55	75. - 90.
	13 A.G.	15 10/12	154	3. - 10.	43	3.- 10.	55	50. - 75.
	26 T.P.	11 5/12	132	3.	27	3.- 10.	53	50.
	34 P.W.	17 8/12	157	3. - 10.	42	3.	53	3. - 10.
	37 S.Z.	5 8/12	108	3. - 10.	15	3.	49	10.

Tabelle 5

B) Körpergröße, -gewicht und Kopfumfang der Patienten im Vergleich zu Gleichaltrigen

	Jungen (n=12)			Mädchen (n=6)			insgesamt (n=18)		
	>50.	≤50.	≤3.	>50.	≤50.	≤3.	>50.	≤50.	≤3.
Körpergröße	3	8	3	0	6	1	3	14	3
Körpergewicht	3	8	2	0	6	1	3	14	3
Kopfumfang	5	6	2	2	4	0	7	10	2

3.6.6) Sexuelle Entwicklung:

a) Jungen:

Von den 21 männlichen Patienten wiesen 11 einen beidseitigen, ein Patient einen einseitigen Kryptorchismus auf. Bei einem weiteren Jungen lagen die Testes zwar im Skrotum, waren jedoch auffallend klein. Störungen der Pubertätsentwicklung wurden in 2 Fällen beobachtet: Bei einem Patient trat im Alter von 9 3/12 Jahren eine verfrühte Pubarche auf; bei einem anderen waren dagegen im Alter von 18 3/12 Jahren noch keine Pubertätszeichen vorhanden.

Auffällig war außerdem eine deutliche Gynäkomastie bei einem 12 4/12 Jahre alten Jungen.

b) Mädchen:

Bei 2 der 16 Patientinnen wird über eine frühe Thelarche im Alter von 9 bzw. 9 6/12 Jahren berichtet.

Eine echte Pubertas praecox mit Einsetzen der Pubarche, Menarche und Thelarche vor dem 8. Lebensjahr tritt in keinem Fall auf. Bei einer Patientin wurde nach dem Auftreten der Menarche im 17. Lebensjahr die Diagnose einer Pubertas tarda gestellt.

3.6.7) Rachitisprophylaxe bei den Patienten Laborchemische Angaben zum Calcium-Stoffwechsel

Informationen hierüber liegen von 32 Patienten vor.

Bei 3 der 32 Patienten wurde eine reine Stoßtherapie mit zwei oder mehreren Vigantol-Stößen à 5 mg (= 200 000 i.E. Vit. D) bzw. von einmal 100 000 i.E. Vit. D_3 ohne zusätzliche kontinuierliche Prophylaxe durchgeführt. In zwei dieser Fälle wurde zusätzlich über längere Zeit ein Kalkpräparat verabreicht.

Bei 13 Patienten erfolgte ausschließlich eine kontinuierliche Vitamin D-Gabe von 100 - 1000 i.E. täglich. Eine kombinierte Therapie von bis zu 6 Vigantol-Stößen à 5 mg mit einer kontinuierlichen Vit. D-Gabe wurde bei 16 Patienten durchgeführt. Der minimale Verabreichungszeitraum erstreckte sich bis zum Ende des 4. Lebensmonats, der maximale bis zum Ende des 3. Lebensjahrs; meist wurden die Präparate jedoch zwischen dem Alter von 6 und 18 Monaten abgesetzt.

Da eine ätiologische Beteiligung von Vitamin D an der Pathogenese des Williams-Beuren-Syndroms bis jetzt weder zweifelsfrei bewiesen noch ausgeschlossen werden konnte, wurde bei Diagnosestellung in unserer Klinik immer die sofortige Unterbrechung der Vitamin D-Zufuhr angeordnet.

Die Bestimmung des Serum-Ca-Spiegels ergab bei mehrfacher Bestimmung bei keinem der Patienten einen erhöhten Wert (siehe auch Tabelle III). In der Tabelle ist jeweils der

höchste bei einem Patienten gemessene Wert angegeben. Die Phosphatwerte im Serum waren in 4 Fällen grenzwertig erhöht, in einem Fall leicht erniedrigt. Die alkalische Phosphatase lag in allen Fällen im Normbereich.
Die ebenfalls zum Teil mehrfach durchgeführte quantitative Analyse der Calcium- und Phosphat-Ausscheidung im Urin erbrachte stets im Normbereich liegende Ergebnisse.

Die zum Ausschluß einer Störung im Aminosäurestoffwechsel durchgeführte Bestimmung der Aminosäureausscheidung im Harn erbrachte in keinem Fall ein pathologisches Ergebnis.

3.7) NEUROLOGISCHE BEFUNDE:

An pathologischen Befunden traten in einzelnen Fällen eine verringerte Spontanmotorik, eine gestörte Feinmotorik, ein verminderter Muskeltonus sowie gesteigerte Muskeleigenreflexe auf.

Bei vier Patienten wird über einmalige Krampfanfälle im Alter zwischen 10 Tagen und 2 5/12 Jahren berichtet, wobei sich jedoch in allen Fällen Befund und EEG bis zum Alter von drei Jahren wieder vollständig normalisierten.
Bei zwei weiteren Patienten traten im Alter von 3 Jahren Affektkrämpfe auf.
Eine Patientin wies eine infantile Zerebralparese in Form einer Hemiparese rechts mit starkem Adduktorenspasmus der unteren Extremitäten auf.

3.8) SEELISCHE UND GEISTIGE ENTWICKLUNG SCHUL- UND BERUFSFÄHIGKEIT

Die Patienten fallen zunächst durch eine allgemeine Entwicklungsverzögerung im ersten Lebensjahr auf, also zu einem Zeitpunkt, wo sich seelische und körperliche Entwicklung noch nicht streng trennen lassen. Wichtige Entwicklungsstufen werden verspätet passiert:
Sitzen, Laufen und Stehen wird - auch unter Berücksichtigung der schon physiologisch vorhandenen Streubreite - im Durchschnitt später erlernt als üblich.

Eine Befragung der Eltern nach dem Zeitpunkt, zu dem die Kinder in ganzen Sätzen sprechen konnten, erbrachte eine starke zeitliche Streuung der Angaben, doch fällt auch hier die durchschnittliche Verspätung auf:
Erst im Alter von 3 6/12 Jahren und später erlernten 19 Kinder diese Fähigkeit, wobei Extremwerte von 5, 5 6/12 und 8 Jahren vorkommen.

Bei 5 Kindern wurde eine ausgesprochene Mißlaunigkeit sowie Unruhe und häufiges Weinen im ersten Lebensjahr angegeben.

Auch bei der Sauberkeitserziehung traten Schwierigkeiten auf:
Bei einem Drittel der Kinder gaben die Eltern an, daß die Kinder erst nach Vollendung des 4. Lebensjahres trocken und sauber waren. Bei den Altersangaben kommen Extremwerte von 6 - 10 Jahren in 7 Fällen vor. Die Eltern eines sechzehnjährigen Jungen berichten über eine bis heute anhaltende Enuresis nocturna, bei der eine organische Ursache ausgeschlossen werden konnte.

Fast alle unserer Patienten zeigen eine deutliche geistige Behinderung: Sie sind debil oder imbezil bei Intelligenzquotienten zwischen 50 und 80.

Bei entsprechender Förderung in Sonderkindergärten erreichen alle Kinder die Sonderschulfähigkeit. Acht Patienten konnten normale Kindergärten besuchen, wurden dann jedoch ebenfalls in Sonderschulen eingeschult. Hier fallen die Patienten durch mangelnde Konzentrationsfähigkeit und fehlende Ausdauer auf, die mit einer gewissen motorischen Unruhe verbunden ist. Schwierigkeiten bereiten den meisten Kindern auch Tätigkeiten, die manuelle Geschicklichkeit erfordern, z. B. das Schreiben.

Ein weiteres herausragendes Merkmal ist das freundliche Wesen bei einer meist fröhlichen Grundstimmung. Fremden begegnen die Kinder mit großer Kontaktfreudigkeit und Zutraulichkeit, die an Distanzlosigkeit grenzen kann. Die Eltern berichten jedoch über Schwierigkeiten der Kinder, stabile und bleibende Beziehungen aufzubauen. Im Gegensatz zu ihrem heiteren Wesen steht die große Sensibilität und ausgesprochene Verletzlichkeit sowie die plötzlich unmotiviert auftretende Angst in vermeintlich bedrohlichen Situationen.

Bei vielen der Patienten stehen die sprachlichen Fähigkeiten isoliert hoch über dem allgemeinen intellektuellen Niveau. Zusammen mit einer ausgeprägten sozialen Anpassungsfähigkeit können sie für den Beobachter das wahre Ausmaß der geistigen Behinderung verbergen und eine Überforderung der Kinder bewirken. Dagegen wehren sich diese nicht offen, sondern reagieren gehäuft mit psychosomatischen Beschwerden. So berichten die Eltern in mehreren Fällen über das Auftreten von Bauchschmerzen in belastenden Situationen; auch die persistierende Enuresis könnte in einigen Fällen unter diesem Aspekt gesehen werden. Ein krasses Beispiel für die ausgesprochene Somatisierungstendenz bei diesen Kindern zeigte sich bei einem dreizehnjährigen Mädchen, das auf die starke psychische Belastung durch eine Spondylodese-Operation und das

anschließende Tragen eines Korsetts mit der Ausbildung zweier Magen-Ulcera in kurzem zeitlichem Abstand reagierte. Eine weitere Patientin reagierte nach der Operation einer Aortenisthmusstenose in ähnlicher Weise mit der Ausbildung eines blutenden Ulcus duodeni, das das Anlegen einer Gastrojejunostomie nach Billroth II im Alter von 3 Jahren erforderlich machte.

Während die meisten unserer Patienten noch die Schule besuchen, sind vier von ihnen schon ins Berufsleben eingetreten. Nach langer Suche nach einem geeigneten Arbeitsplatz, bei der sich immer wieder Schwierigkeiten wegen der eingeschränkten manuellen Geschicklichkeit und der reduzierten psychischen Belastbarkeit der Patienten ergaben, konnte ein Patient eine Stelle in einer Automobilfirma erhalten, wo er mit Wasch- und Aufräumarbeiten beschäftigt ist. Ein weiterer Patient arbeitet als ungelernter Arbeiter in einer Metallfabrik, während ein Mädchen eine einfache handwerkliche Tätigkeit in einer beschützenden Werkstätte ausübt und eine weitere Patientin nach dem Schulabschluß im Haushalt der Eltern mithilft, da sie noch keine Ausbildungs- oder Arbeitsstelle gefunden hat.

3.9) SONSTIGE ANOMALIEN UND MISSBILDUNGEN:

3.9.1) Hernien:

Ein weiterer für das Williams-Beuren-Syndrom charakteristischer Befund ist das gehäufte Auftreten von Hernien. In unserem Krankengut trat bei 5 der 21 Jungen eine beidseitige Leistenhernie auf, ein Junge mußte wegen einer Nabelhernie operiert werden. Bei drei weiteren Patienten mußten beidseitige Leistenhernien und eine Nabelhernie operativ versorgt werden.

Ein sonst äußerst seltener Befund ergab sich bei einem der Mädchen, das eine Leistenhernie entwickelte.

3.9.2) Mißbildungen der Niere:

Bei einem Jungen fand sich eine Nierenaplasie rechts mit einer kompensatorischen Hypertrophie der linken Niere. Zusätzlich besteht noch eine Stenose der linken A. renalis. Bei dem inzwischen 13 Jahre alten Jungen werden nur leicht erhöhte Blutdruckwerte von maximal 160/80 mm Hg gemessen. Bei einem Mädchen wurde angiographisch ein zweigeteiltes Nierenbecken beidseits festgestellt, klinische Symptome traten jedoch bisher nicht auf.

3.10) GENETISCHE UNTERSUCHUNGEN:

3.10.1) Familiäre Belastung:

Bei keinem der Patienten war in der Familie ein weiterer Fall von Williams-Beuren-Syndrom bekannt; es scheint sich also insgesamt um sporadische Fälle zu handeln. Bei zwei Patienten zeigte allerdings je ein Elternteil eine auffällige Facies, die der des Syndroms ähnelte, doch waren beide sonst völlig symptomfrei.

Bei drei Patienten sind in der Familie weitere, nicht näher abgeklärte Herzklappenfehler bekannt, wobei in einem Fall die Mutter, in den anderen Fällen ein Onkel bzw. eine Tante der Patienten betroffen sind.

Die Frage nach plötzlichen Todesfällen im Säuglingsalter in der Familie (als eventueller Hinweis auf einen nicht erkannten Herzfehler) wurde in vier Fällen positiv beantwortet, die Todesursache war in allen vier Fällen nicht bekannt.

Die Befragung der Eltern nach ihrem Alter bei der Geburt des Patienten oder der Patientin ergab folgende Ergebnisse: (n = 28)

Alter in Jahren	<20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	≥45
Mütter	2	7	11	2	6	0	0
Väter	0	5	9	9	3	1	1

Ein gehäuftes Vorkommen sehr junger (< 18 Jahren) oder sehr alter Eltern (> 35 Jahre) wie z. B. beim M. Down scheint bei den Eltern unserer Patienten nicht vorzuliegen. Die Altersverteilung der Eltern scheint der in der Normalbevölkerung zu entsprechen.

3.10.2) Chromosomenanalysen:

Bei 11 Patienten (6 ♂, 5 ♀) wurde eine Chromosomenanalyse (Prof. Dr. W. Haberlandt, Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Tübingen) anhand von Lymphozytenkulturen durchgeführt.
Bei 10 Patienten ergab sich ein eindeutig normaler Befund nach Zahl und Struktur der Chromosomen, während bei einem Patienten vereinzelt ein Bruch an einem C-Chromosom beobachtet wurde, der jedoch nicht sicher als pathologisch gewertet werden kann.

3.11) KARDIOLOGISCHE BEFUNDE:

3.11.1) Anlaß und Alter der Patienten bei der Erstvorstellung beim Arzt:

Eine Zusammenfassung der Befunde, die Anlaß zur Erstvorstellung beim Arzt waren, zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6

Anlaß zur Erstvorstellung beim Arzt

Anlaß	Anzahl der Patienten
Kombination von Facies und systolischem Herzgeräusch	16
Systolisches Herzgeräusch	14
Auffällige Facies	3
Zyanose	3
Verzögerung der seelischen und geistigen Entwicklung im 1. Lebensjahr	1
	37

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung beim Arzt konnte bei 19 von 37 Patienten schon die typische Facies beobachtet werden, ein systolisches Geräusch war bei 30 Patienten hörbar. Nur in wenigen Fällen bildete die Facies allein oder eine Zyanose die erste Auffälligkeit. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung beim Arzt ist in Tabelle 7 angegeben.

Tabelle 7

Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung beim Arzt.

Alter in Jahren u. Monaten	$0 < x \leq 1/12$	$1/12 < x \leq 3/12$	$3/12 < x \leq 1$
Anzahl der Patienten	8	11	7
Alter in Jahren u. Monaten	$1 < x \leq 3$	$3 < x \leq 6$	> 6
Anzahl der Patienten	7	2	2

Die ausgeprägte Symptomatik führte bei 26 der 37 Kinder vor Vollendung des 1. Lebensjahrs, bei 33 Kindern vor Vollendung des 3. Lebensjahrs zur Vorstellung beim Arzt. Einer eingehenden kardiologischen Untersuchung in unserer Abteilung wurden 30 Kinder vor Vollendung des 3. Lebensjahrs unterzogen.

3.11.2) Klinische Befunde:

Ausgewertet wurden die zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung erhobenen Befunde bzw. die Befunde bei der letzten Vorstellung in unserer Klinik bei nichtkatheterisierten Patienten. Die Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl von 37 Patienten.

Bei 10 Patienten wurde über eine rasche Ermüdbarkeit bzw. eine Atemnot bei Belastung berichtet. Die restlichen 27 Patienten waren körperlich normal belastbar.

In 5 Fällen war ein systolisches Schwirren nachweisbar, das in einem Fall über dem ganzen Praecordium, in 3 Fällen rechts und links parasternal, in der Mitte des Sternums sowie in einem Fall über den Karotiden tastbar war.

15 Patienten wiesen einen abgeschwächten, 2 Patienten einen betonten Aortenklappenschlußton auf. Bei 20 Patienten war der 2. Herzton unauffällig.

Bei 35 Patienten war ein rauhes systolisches Geräusch zu hören, das in den meisten Fällen 2 - 3/6° laut war und nur in 4 Fällen 4/6° erreichte. Das Systolikum hatte sein Punctum maximum in 15 Fällen im 2. ICR rechts parasternal, in 10 Fällen im 2. ICR rechts und links parasternal, in 9 Fällen am Erb'schen Punkt und bei einem Patienten an der Herzspitze. Bei 2 Patienten war kein pathologischer Geräuschbefund zu erheben. Bei 22 Patienten wurde das Geräusch in die Karotiden, in 5 Fällen zum Rücken fortgeleitet.

Ein 1/6° lautes diastolisches Geräusch war bei einem Patienten im Rücken zu auskultieren, bei einem weiteren Patienten reichte ein systolisches Geräusch bis in die Diastole hinein. Bei 33 Patienten war die Diastole frei.

Auf der Herzfernaufnahme war bei 11 Patienten eine mäßige bis deutliche Vergrößerung des Herzschattens festzustellen. Die Patientin mit M. Fallot wies ein kleines kugelförmiges Herz auf. Bei 25 Patienten war das Herz normal groß.
Bei 12 Patienten zeigte sich eine unauffällige Konfiguration, während 25 Patienten eine oder mehrere der folgenden Besonderheiten aufwiesen:
In 14 Fällen war ein prominenter rechter Vorhofbogen, bei 6 Patienten ein prominentes Pulmonalsegment zu beobachten.

In 16 Fällen war die Herzspitze vermehrt gerundet und angehoben. In 2 Fällen fiel ein fehlender Aortenknopf auf, bei einem Patienten eine Dilatation der Aorta ascendens.

Bei 20 Patienten war sowohl die Hilus- als auch die periphere Gefäßzeichnung unauffällig. Bei 17 Patienten ergaben sich folgende pathologische Befunde:
In 7 Fällen war die Hilus- und die periphere Gefäßzeichnung vermehrt. Von den verbleibenden 10 Patienten wiesen 7 nur eine vermehrte Hiluszeichnung und ein Patient nur eine vermehrte Zeichnung der Peripherie auf. Bei einem Patienten war die Hiluszeichnung, bei 2 Patienten die periphere Durchblutung vermindert.

Tabelle 8 setzt die klinischen Befunde (körperliche Leistungsfähigkeit, Herzgröße im Röntgenbild) in Bezug zum rechts- bzw. linksventrikulären Druck. Die Befunde jedes Patienten wurden zweimal ausgewertet: einmal in Abhängigkeit vom rechtsventrikulären, dann vom linksventrikulären systolischen Druck.

Die Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit kam in den Gruppen 2 und 3 (mäßig bis extrem erhöhter Ventrikeldruck) anteilsmäßig gleich häufig oder häufiger vor als im Durchschnitt der Gesamtgruppe, während die Gruppen 1 und 4 (Ventrikeldruck normal oder nicht gemessen) deutlich seltener betroffen waren.

Das Herz erschien röntgenologisch in den Gruppen mit erhöhtem rechtsventrikulärem Druck (1 und 2) häufiger vergrößert als in den Gruppen 3 und 4 und im Durchschnitt der Gesamtgruppe; eine eindeutige Abhängigkeit der Herzgröße vom linksventrikulären Druck ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Anhand der Beobachtung an unseren Patienten läßt sich zusammenfassend sagen, daß ein hoher systolischer Druck im rechten Ventrikel offenbar schlechter toleriert wird, d. h. eher zu klinischen Symptomen führt als ein hoher linksventrikulärer Druck, wobei die Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom sogar bei extrem hohen Werten klinisch asymptomatisch sein können.

Tabelle 8

Befunde in Abhängigkeit vom rechts- bzw. linksventrikulären Druck (in mm Hg)

	Rechter Ventrikel:		Linker Ventrikel:	
Gruppe 1: normaler Druck	$p_{systol} \leq 35$	(n=16)	$p_{systol} \leq 135$	(n=12)
Gruppe 2: mäßig bis deutlich erhöhter Druck	$35 < p_{systol} \leq 90$	(n= 8)	$135 < p_{systol} \leq 170$	(n= 6)
Gruppe 3: extrem erhöhter Druck	$p_{systol} > 90$	(n= 4)	$p_{systol} > 170$	(n= 5)
Gruppe 4: Ventrikeldruck nicht bekannt		(n= 9)		(n= 14)
		(n=37)		(n= 37)

Diagnostisches Kriterium	Gruppe 1 n=16	2 n=8	3 n=4	4 n=9	insgesamt n=37	1 n=12	2 n=6	3 n=5	4 n=14
Körperliche Leistungsfähigkeit eingeschränkt/Dyspnoe									
ja	2	3	4	1	10	3	3	3	1
nein	14	5	0	8	27	9	3	2	13
Herz in der Herzfernaufn.									
vergrößert	4	4	2	1	11	4	2	1	4
nicht vergrößert	12	4	2	8	26	8	4	4	10

Tabelle 9

A) EKG-Befunde in Abhängigkeit vom linksventrikulären Druck (n=37)

Beurteilungskriterien	Gruppe 1 n=12	2 n=6	3 n=5	4 n=14	insgesamt n=37
I) Lagetyp:					
Pathologisch (überdrehter Rechts-/Links-Typ, nicht altersentsprechender Typ)	2	3	0	1	6
Unauffällig	10	3	5	13	31
II) Linksventrikuläre Hypertrophiezeichen:					
Linksventrikuläre Betonung	3	2	3	3	
Hypertrophie des linken Vorhof	1 } 4	2 } 4	0 } 5	0 } 5	18
Ventrikel	0	0	2	2	
Keine Hypertrophiezeichen	8	2	0	9	19
III) Überleitungs- und Erregungsausbreitungsstörungen:					
AV-Block 1. Grades	1	1	0	0	2
keine	11	5	5	14	35
IV) Repolarisations-Störungen: (linksventrikulär)					
ja	0	1	4	1	6
nein	12	5	1	13	31

Tabelle 9 (Fortsetzung)

B) EKG-Befunde in Abhängigkeit vom rechtsventrikulären Druck (n=37)

Beurteilungskriterien	Gruppe 1 n=16	2 n=8	3 n=4	4 n=9	insgesamt n=37
I) Lagetyp:					
Pathologisch (überdrehter Rechts-/Linkstyp, nicht altersentsprechender Typ)	3	1	2	0	6
Unauffällig	13	7	2	9	31
II) Rechtsventrikuläre Hypertrophiezeichen					
Rechtsventrikuläre Betonung	1	3	1	2	
Hypertrophie des rechten Vorhofs	2 (2)	1 (5)	0 (4)	1 (3)	14
Ventrikels	1	1	3	0	
Keine Hypertrophiezeichen	14	3	0	6	23
III) Überleitungs- und Erregungsausbreitungsstörungen:					
inkompletter Rechtsschenkelblock	3	2	2	5	12
kompletter Rechtsschenkelblock	0	1	0	0	1
AV-Block I. Grades	1	0	0	0	1
keine	12	5	2	4	23
IV) Repolarisationsstörungen:					
(rechtsventrikulär)					
ja	2	3	2	1	8
nein	14	5	2	8	29

Tabelle 9A und 9B zeigen die Abhängigkeit der EKG-Befunde vom rechts- und linksventrikulären Druck. Sowohl am rechten als auch am linken Herzen zeigt sich eine deutliche Häufung von Hypertrophiezeichen und Repolarisationsstörungen an dem von der Druckerhöhung betroffenen Ventrikel.

3.11.3) Vergleich der Symptomatik bei der ersten und letzten Vorstellung in unserer Klinik:

(Befunde von 28 nicht operierten Patienten)

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (21 von 29 Patienten) waren die Auskultationsbefunde bezüglich Lokalisation und Lautstärke über den Beobachtungszeitraum konstant. Eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit oder eine Dyspnoe fiel nur bei 3 Patienten bei der Erstvorstellung auf und bildete sich in allen Fällen zurück, trat jedoch bei 3 anderen Patienten neu auf.

Eine Vergrößerung des Herzens auf der Herzfernaufnahme, die ein Viertel der Patienten zunächst aufwies, bildete sich in allen Fällen zurück und trat nur in einem Fall neu auf. Der Befund war also auch hier bei 20 der 28 Patienten konstant und unauffällig bzw. normalisierte sich bei den 7 zunächst auffälligen Patienten.

Die bei vier Kindern im Alter zwischen 3 und 8 Monaten im EKG vorhandene Rechtshypertrophie bildete sich in allen 4 Fällen zurück und trat bei einem Kind im Alter von 1 4/12 Jahren neu auf. Die zunächst in 6 Fällen vorhandenen rechts- oder linksventrikulären Repolarisationsstörungen verschwanden in 4 Fällen und blieben bei 2 Patienten bestehen. Bei weiteren 5 Patienten traten während des Beobachtungszeitraumes Repolarisationsstörungen neu auf.

3.11.4) Spezielle Herzdiagnostik:

Bei 28 Kindern wurde eine Herzkatheteruntersuchung mit Angiokardiographie durchgeführt; bei 9 Patienten wurde die Untersuchung im Abstand von 2 8/12 bis 13 7/12 Jahren wiederholt. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der speziellen Herzdiagnostik ist Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10

Altersverteilung zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung

(Bei wiederholter Untersuchung: Alter bei der 1. Untersuchung)

Alter in Jahren	≤ 1	$1 < x \leq 3$	$3 < x \leq 6$	$6 < x \leq 10$	$10 < x \leq 15$	
Anzahl der Patienten	3	11	8	4	2	28

Die Hälfte der 28 Patienten wurde vor Vollendung des dritten, mehr als 75 % der Patienten vor Vollendung des sechsten Lebensjahrs katheterisiert.

Druckmessungen im linken Herzen siehe auch Tabelle V

Der linke Ventrikel wurde entweder nach Eingang über die Vena femoralis transseptal über den linken Vorhof oder durch retrograde Sondierung der A. femoralis oder A. brachialis erreicht. Bei 5 Patienten konnte der linke Ventrikel nicht sondiert werden, so daß nur angiographische Befunde vorliegen.

Die Druckmessung im linken Ventrikel bei 23 Patienten ergab systolische Werte zwischen 90 und 220 mm Hg, die enddiastolischen Werte lagen zwischen 0 und 15 mm Hg,

in einem Fall jedoch bei 60 mm Hg. Die Einteilung der Patienten nach der Höhe des systolischen linksventrikulären Drucks zeigt Tabelle 11. Um die klinischen Befunde aller, auch der nichtkatheterisierten Patienten in Beziehung zum linksventrikulären Druck setzen zu können (siehe 3.11.2), wurden die Patienten, von denen keine Druckwerte vorliegen, in einer zusätzlichen Gruppe (Gruppe 4 in Tabelle 11) zusammengefaßt.

Tabelle 11

Einteilung des hämodynamischen Schweregrads der SVAS nach dem linksventrikulären Druck

Gruppe	Linksventrikulärer Druck in mm Hg ($p_{systol.}$)	Anzahl der Patienten	Gradient gemessen bei (Anzahl)	Höhe des Grad. (mm Hg)
1	normal ($\leqslant 135$)	12	0	-
2	mäßig erhöht ($135 < p_{systol} \leqslant 170$)	6	2	25 - 30
3	stark erhöht (> 170)	5	4	75 - 90
4	Keine Druckwerte bekannt	14	1	30
	(Davon: Druck nicht gemessen 5			
	Kein Herzkatheter 9)			
		37	7	

Bei 11 der 23 Patienten war der linksventrikuläre Druck mäßig bis stark erhöht. Bei insgesamt 6 Patienten konnten Gradienten von 25-90 mm Hg über der SVAS, die in einem Fall mit einer valvulären Aortenstenose kombiniert war, gemessen werden. Bei 4 Patienten lagen signifikante Gradienten von 75-90 mm Hg vor, die eine eindeutige OP-Indikation darstellten.

Angiographische Befunde im linken Herzen (siehe auch Tabelle VI)

Die linksseitige Angiographie wurde entweder durch Kontrastmittelinjektion in den linken Ventrikel, die Aorta ascendens (nach retrograder Sondierung) oder als Spätaufnahme nach Kontrastmittel-Injektion in den rechten Ventrikel durchgeführt.

Die angiographische Einschätzung des Ausmaßes der SVAS, die meist als sanduhrförmige Einengung beschrieben wird, stimmt mit dem Ergebnis der Druckmessungen überein: Bei 5 Patienten wird eine ausgeprägte SVAS beschrieben, bei 21 eine milde bis mäßige Stenosierung. Bei einem weiteren Patienten ergibt sich trotz eines systolischen Herzgeräuschs bei der speziellen Herzdiagnostik kein Anhalt für ein kardiales Vitium. Eine Patientin weist keine SVAS, aber eine valvuläre Aortenstenose auf. Bei 6 Patienten wird zusätzlich zur SVAS eine ventrikelsystolische Einengung, bei 3 Patienten eine muskuläre Hypertrophie der linksventrikulären Ausflußbahn und bei 3 weiteren Patienten eine Aortenklappenstenose beschrieben.

Koronararterienveränderungen finden sich bei 7 Patienten: 4 Patienten weisen ein- oder beidseits erweiterte und geschlängelte Koronarien auf, weitere 3 Patienten eine ein- oder beidseitig verminderte Koronardurchblutung. Die Aorta ascendens allein ist in 8 Fällen hypoplastisch, die Aorta descendens in 2 Fällen, während bei weiteren 8 Patienten beide Aortenabschnitte hypoplastisch sind. Bei 4 Patienten findet sich eine deutliche poststenotische Dilatation, bei einem dieser Patienten ist die Aorta nach der Dilatation hypoplastisch.

Bei 4 Patienten finden sich zusätzliche Anomalien der aus dem Aortenbogen entspringenden Gefäße:

In einem Fall entspringen der Truncus brachiocephalicus und die linke A. carotis communis gemeinsam aus dem Aortenbogen; bei einem anderen Mädchen gehen beide Karotiden und die rechte A. subclavia aus einem gemeinsamen schmalen Hauptgefäß, das aus der Aorta entspringt, ab. Die A. subclavia sinistra, die ein auffallend schmales Kaliber zeigt, entspringt relativ weit distal. In einem dritten Fall entspringen die A. subclavia dextra und die A. carotis communis dextra getrennt aus der Aorta; in einem weiteren Fall wirkt der Truncus brachiocephalicus ausgesprochen hypoplastisch.

Bei einer Patientin fällt zusätzlich zur SVAS eine deutliche Schlängelung der A. vertebralis auf, bei zwei weiteren Patienten eine Aortenisthmusstenose. In 10 von 28 Fällen bestehen weitere intrakardiale Läsionen des rechten und linken Herzens, die in Tabelle VIII aufgeführt sind.

Tabelle 12

Angiographische Befunde am linken Herzen (n=28)

Symptom			Anzahl der Patienten
SVAS			26
Davon: mild bis mäßig	21		
hochgradig	5		
keine SVAS			2
Valvul. AoSt.			3
Funktionelle SubAoSt.			12
Isolierte Hypoplasie der Ao. asc.			8
Isolierte Hypoplasie der Ao. desc.			2
Kombinierte Hypoplasie der Ao. asc. u. desc.			8
Poststenotische Dilatation der Ao. asc.			4
Koronararterien-Anomalien: insgesamt			7
Davon: Koronarien erweitert u. geschlängelt			
einseitig	2		
beidseitig	2		
Koronardurchblutung verringert			
einseitig	2		
beidseitig	1		
Zusätzliche intrakardiale Anomalien (insgesamt)			10
Davon: Fallot'sche Tetralogie		1	
ASD		3	
VSD		2	
Mitralinsuffizienz		2	
MKP		2	
Anomalien der aus dem Aortenbogen entspringenden Gefäße			4
(Nähere Angaben siehe Text und Tabelle VI)			
Auffällige Schlängelung der A. vertebralis			1
IStA			2

Druckmessungen am rechten Herzen (siehe auch Tabelle VII)

Bei allen 28 Patienten wurde der rechte Ventrikel nach Eingang über die V. femoralis sondiert und Druckmessungen im rechten Ventrikel sowie in der Pulmonalarterie durchgeführt. Der systolische Druck im rechten Ventrikel lag zwischen 20 und 140 mm Hg. In Tabelle 13 werden die Patienten wiederum nach Höhe des rechtsventrikulären Drucks in Gruppen eingeteilt. Auch hier werden die Patienten, die nicht katheterisiert wurden und deren Ventrikeldruck nicht bekannt ist, als gesonderte Gruppe 4 aufgeführt. In Abschnitt 3.11.2) wurden die klinischen Befunde dem rechtsventrikulären Druck zugeordnet.

Tabelle 13

Einteilung des hämodynamischen Schweregrads der Obstruktion der rechtsventrikulären Ausflußbahn nach dem rechtsventrikulären Druck

Gruppe	Rechtsventrikulärer Druck in mm Hg (p_{systol})	Anzahl der Patienten	Gradient gemessen bei (Anzahl)	Höhe des Gradienten (mm Hg)
1	$p_{systol} \leqslant 35$	16	0	-
2	$35 < p_{systol} \leqslant 90$	8	1	32
3	$p_{systol} > 90$	4	3	60 - 110
4	Ventrikeldruck nicht bekannt	9	-	-
		37	4	

Bei 12 der 28 Patienten war der rechtsventrikuläre Druck mäßig bis stark erhöht.

Signifikante Gradienten zwischen 32 und 70 mm Hg wurden bei 4 Patienten gemessen. Dabei lag in 2 Fällen eine supravalvuläre, bei einer Patientin eine valvuläre sowie bei einer weiteren Patientin eine hochgradige fibröse subvalvuläre Pulmonalstenose vor.

Bei der Patientin mit der Fallot'schen Tetralogie herrschte aufgrund eines großen VSD Druckgleichheit im rechten und linken Ventrikel (p_{systol} = 125 mm Hg). Bei einem weiteren Patienten war im Alter von 2 6/12 Jahren der Druck im rechten Ventrikel auf 55 mm Hg erhöht, doch konnte angiographisch eine Obstruktion der Ausflußbahn nicht sicher nachgewiesen werden. Bei einer Rekatheterisierung im Alter von 5 6/12 Jahren ergaben sich normale Druckwerte und angiographisch ein unauffälliger Befund.

Die Drucke in der A. pulmonalis wurden in 23 von 28 Fällen gemessen. Die systolischen Werte betrugen zwischen 18 und 55 mm Hg, die diastolischen zwischen 0 und 20 mm Hg. In 7 Fällen war der systolische Druck auf über 40 mm Hg erhöht.

Angiographische Befunde am rechten Herzen (siehe auch Tabelle VIII)

Die rechtsseitige Angiographie erfolgte mittels selektiver Kontrastmittel-Injektion in den rechten Ventrikel bei 28 Patienten. Eine mäßige infundibuläre Stenose des rechten Ventrikels wiesen 4 Patienten auf; bei einer Patientin zeigte sich eine hochgradige fibröse subvalvuläre Stenose. Eine valvuläre Pulmonalstenose, die bei 2 Patienten jedoch nur geringgradig ausgeprägt war, stellte sich bei 3 Kindern dar.

Bei insgesamt 8 Patienten wurde eine supravalvuläre Pulmonalstenose unmittelbar oberhalb der Klappe gefunden, die bei 2 Patienten hochgradig und bei 6 Patienten mäßig ausgebildet war.

Bei einer Patientin entwickelte sich als Folge der hochgradigen Stenosierung eine Trikuspidalinsuffizienz.

Eine poststenotische Dilatation im Bereich der A. pulmonalis wiesen 3 Patienten (2 Patienten mit SVPSt und 1 Patient mit valvulärer PSt) auf. Bei einem der Patienten mit SVPSt wurde diese Dilatation als aneurysmatische Aufweitung des Stamms und der Hauptäste der A. pulmonalis beschrieben.

Bei insgesamt 14 Patienten finden sich Stenosierungen der A. pulmonalis vom Bereich coerhalb des Pulmonalostiums bis in die kleinen Gefäßäste in der Lungenperipherie, die unter dem Begriff "periphere Pulmonalstenosen" zusammengefaßt werden. Einzelheiten siehe Tabelle VIII bzw. Tabelle 14.

Tabelle 14

Angiographische Befunde am rechten Herzen (n=28)

Symptom	Anzahl der Patienten
Infundibuläre PSt	4
Fibröse subvalvuläre PSt	1
Valvuläre PSt	3
SVPSt	8
Poststenotische Dilatation der A. pulmonalis	5
Periphere Pulmonalstenosen (Einteilung nach KURLAENDER) (90)	
Typ 1: Stenosen der A. pulmonalis zwischen der Pulmonalklappe und der Aufteilung in die Hauptäste (einschließlich)	5
Typ 2: Stenosierung der Pulmonalisäste distal der Bifurkation (ausschließlich)	4
Typ 3: Kombination von Stenosen proximal und distal der Bifurkation	5
Stenosen vor und einschließlich der Bifurkation insgesamt	10
(davon unmittelbar supravalvulär 8	
Hypoplasie des Pulmonalis-Hauptstamms 2)	
Stenosen distal der Bifurkation insgesamt	9
Kombinierte Hypoplasie der A. pulmonalis (Hauptstamm) und der Ao. asc. bzw. desc.	2
Trikuspidalinsuffizienz	1

Vergleich der Befunde bei wiederholter Katheterisierung (9 Patienten)

Nichtoperierte Kinder (3 Patienten)

Bei 3 Patienten aus der Gruppe der nichtoperierten Kinder ergab die Rekatheterisierung keine wesentlichen Veränderungen gegenüber dem Erstbefund.

Die Druckwerte im rechten und linken Herz waren unverändert oder nur altersentsprechend angestiegen; angiographisch ergaben sich bezüglich der mäßigen SVAS bzw. der Pulmonalstenosen keine Veränderungen. Bei 2 der 3 Patienten konnte ein zunächst diagnostizierter ASD ausgeschlossen bzw. ein kleiner VSD anstelle eines ursprünglich großen Rechts-Links-Shunts auf Ventrikelebene nachgewiesen werden.

Operierte Kinder (6 Patienten)

Nachdem aufgrund der ersten Herzkatheteruntersuchung die OP-Indikation noch nicht gegeben war, erbrachte die zweite Untersuchung bei 3 Patienten nach 3 7/12, 11 11/12 bzw. 3 11/12 Jahren eine Verschlechterung sowohl in Form eines Druckanstiegs bis zu 50 mm Hg als einer angiographisch stärker ausgeprägten Stenosierung und damit die Indikation zur Operation. Bei weiteren 4 Patienten hatte schon die erste Herzkatheteruntersuchung die Indikation zur Operation einer supravalvulären Pulmonalstenose, zur Anlage einer Blalock-Taussig-Anastomose bei M. Fallot, zur OP eines VSD und einer IStA-Resektion gegeben. Bei 3 dieser 4 Patienten wurde nach der Rekatheterisierung die Indikation zur erneuten Operation gestellt, bei der vierten Patientin wurde nach der erfolgreichen IStA-Resektion die Operation einer inzwischen entstandenen fibrösen subvalvulären Pulmonalstenose erforderlich.

3.11.5) Operationsbefunde:

Bei 8 der insgesamt 37 Patienten wurde eine operative Therapie durchgeführt. Die Operationsindikationen sind Tabelle 2, (siehe 2.2) zu entnehmen.

Bei 4 Patienten wurde die Indikation zur Operation der SVAS gestellt, wobei folgende Kriterien entscheidend waren:

1) ein Gradient von 60 mm Hg und mehr an der Stenose
2) ein systolischer linksventrikulärer Druck von 150 mm Hg und mehr
3) eine angiographisch nachgewiesene hochgradige Einengung der Aorta supravalvulär.

In allen 4 Fällen fand sich eine ausgeprägte, von außen sichtbare Einengung oberhalb der Aortenklappe, die bei 2 Patienten Sanduhrform aufwies. Bei einem Patienten reichte die langgestreckte Stenose bis zum Abgang des Truncus brachiocephalicus, während bei dem vierten Patienten zusätzlich eine Hypoplasie der Aorta ascendens und des Aortenbogens beschrieben wird.

Das Aortenlumen war in allen Fällen durch die ringförmige Stenosierung auf wenige mm eingeengt. Bei einem Patienten wurde die Stenosierung zum Teil durch eine Membran im Aortenlumen verursacht. Intraoperativ wurde die Aortenwand in 3 Fällen als stark verdickt beschrieben.

Eine zusätzliche Mißbildung im Aortenklappenbereich tritt nur in einem Fall in Form einer Hypoplasie der linkskoronaren Tasche auf, außerdem weisen hier die rechte und die nichtkoronare Tasche kleine, hämodynamisch unbedeutende Perforationen auf. Der Koronararterienabgang erfolgt bei einem Patient aus dem Bereich der starken Intima-Verdickung, bei den übrigen Patienten zeigt er keine Besonderheiten.

Die Operation erfolgte mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine in totalem Bypass und Hypothermie. In allen vier Fällen wurde die Aorta längs inzidiert und mit einem Dacron-Patch plastisch erweitert. Bei zwei Patienten wurde eine tropfenförmige, bei den anderen beiden Patienten nach Inzision des nicht- und des rechtskoronaren Sinus eine Y-förmige Prothese eingenäht. Bei einem Patienten mußte gleichzeitig eine im Aortenlumen befindliche Membran durchtrennt werden.

Ein Patient verstarb am Abend des Operationstages, nachdem wegen einer diffusen Blutung eine Rethorakotomie vorgenommen werden mußte. Bezüglich der Sektionsbefunde siehe 3.11.6). Von den übrigen drei Patienten liegen wegen des kurzen zeitlichen Abstandes zur Operation noch keine postoperativen Herzkatheterbefunde vor.
Die folgenden klinischen Befunde ermöglichen eine vorläufige Beurteilung des OP-Erfolgs:
Bei insgesamt gebessertem Allgemeinbefinden ergab die Blutdruckmessung postoperativ bei einem Patienten eine systolische Differenz von 60 mm Hg zwischen dem rechten Oberarm und dem rechten Oberschenkel, so daß der Verdacht auf eine zusätzliche periphere Aortenstenose besteht. Bei einem der verbleibenden zwei Patienten besserte sich das Allgemeinbefinden ebenfalls erheblich, während die Linksbetonung im EKG persistierte. Der andere Patient wies postoperativ eine Blutdruckerhöhung an den Armen, jedoch einen Rückgang der linksventrikulären Repolarisationsstörungen im EKG auf.

Eine weitere Patientin (2 B.A.) wurde wegen einer valvulären und einer subvalvulären Pulmonalstenose zweimal operiert; die körperliche Belastbarkeit ist immer noch eingeschränkt. Ein anderes Mädchen (6 U. D.) verstarb nach der Totalkorrektur eines M. Fallot. Die Sektion ergab einen frischen Vorderwandinfarkt und kleinherdige Innenschichtnekrosen des rechten Ventrikels. Bei einer dritten Patientin (9 R. E.) war die operative Therapie einer Isthmusstenose und einer supravalvulären Pulmonalstenose erforderlich. Der postoperative Verlauf nach der IStA-Resektion wurde durch das Auftreten eines blutenden Ulcus duodeni kompliziert, das zu einer Zweidrittelresektion des Magens mit Gastrojejunostomie bei dem dreijährigen Mädchen führte.

3.11.6) Sektionsbefunde:

Die Sektion ergab bei einem Kind (22 A. L.), das postoperativ nach der Korrektur einer langausgezogenen SVAS verstorben war, neben einer schweren Atheromatose der Aorta im praestenotischen Bereich eine ausgeprägte Koronarsklerose mit alten Infarkten im Bereich der Seitenwand und der Spitze des linken Ventrikels. Zusätzlich fand sich eine angedeutete subvalvuläre Aortenstenose.

Die mikroskopische Untersuchung ergab frische Herzmuskelfaseruntergänge mit leukozytärer Demarkation im Bereich der Septumspitze. Der Wandaufbau des rechten Ventrikels erschien regelrecht. Die intramuralen Koronarien wiesen in beiden Ventrikeln eine starke Einengung durch eine teils konzentrische, teils pilzförmig in die Lichtung ragende Intimafibrose auf. Neben einem Verlust der Elastica interna zeigte sich eine unterschiedlich stark ausgeprägte Mediaverbreiterung mit herdförmigen Lipidablagerungen.
Die elastischen Fasern der Media im praestenotischen Bereich der Aorta wiesen anstelle der regulären Struktur ein wirres Durcheinander mit herdförmigen Unterbrechungen und angedeuteten aneurysmatischen Aussackungen auf. Außerdem waren in der Media einzelne Narbenfelder zu erkennen. Die Intima war mäßig stark verbreitert, zum Teil fibrotisch und enthielt einzelne Makrophagen. Poststenotisch zeigten die großen Gefäße einen regelrechten, dem Alter entsprechenden Wandaufbau.

4) DISKUSSION DER ERGEBNISSE:

4.1) PATHOLOGIE DER SUPRAVALVULÄREN AORTENSTENOSE (SVAS):

In einer Reihe von Klassifikationen der verschiedenen Formen von SVAS hat sich die Einteilung nach TAYBI et al. (141) bewährt, die die mit einer Aortenhypoplasie einhergehenden Formen (12, 20, 116, 151) mitberücksichtigt.

Typ I nach TAYBI et al. (141) beschreibt eben diese Aortenhypoplasie in unterschiedlicher Ausprägung, die als
Typ Ia eine tubuläre diffuse Stenose der Aorta ascendens umfaßt oder als
Typ Ib eine ebenfalls lang ausgezogene, aber proximal betonte Stenose gleicher Lokalisation bezeichnet. Die Länge des stenotischen Segments kann 0,5 - 3 cm betragen (96).
Als Typ II bezeichnen TAYBI et al. (141) eine Stenosierung der Aorta unmittelbar oberhalb der Klappe, die durch eine zirkuläre Vorwölbung der Aortenwand (oberhalb der Sinus von Valsalva) nach innen und/oder durch eine von außen sichtbare Einengung des Gefäßes hervorgerufen wird. Die Aorta kann im poststenotischen Bereich ein normales oder erweitertes Kaliber aufweisen.
Typ III beschreibt eine durchs Gefäßlumen verlaufende diaphragmaähnliche Membran.

In der Literatur wird am häufigsten die sanduhrförmige, von außen sichtbare Einengung der Aorta (12, 38, 95, 116, 129, 148) beschrieben; eine nur durch einen intramural gelegenen Ringwulst bedingte Stenosierung kommt sehr selten vor (123). PETERSON et al. (124) fanden unter 68 Fällen des eigenen Krankenguts und der Literatur die den Typen II, I und III nach TAYBI et al. (141) entsprechenden Formen in abnehmender Häufigkeit von 66,2 %, 20,6 % bzw. 13,2 %. In unserem Krankengut fand sich am häufigsten Typ I (15 Patienten oder 57,7 %) gefolgt von Typ II (10 Patienten oder 38,5 %) und Typ III

(1 Patient oder 3,4 %). Die Kombination einer hämodynamisch wirksamen Membran mit einer von außen sichtbaren und durch eine Aortenwandverdickung verstärkten Stenosierung wurde bei einem unserer Patienten erst intraoperativ gefunden. Dies weist auf eine höhere Inzidenz von membranösen Stenosen hin, die bei der Herzkatheteruntersuchung nicht entdeckt werden. Die membranöse Form der SVAS ist nach CHEU et al. (27) nur in Ausnahmefällen von klinischer Bedeutung.

Die morphologische Vielfalt der SVAS wird an einer erweiterten und präzisierten Klassifikation von KURLAENDER et al. 1966 (97) deutlich, die eine Verkürzung der Aorta ascendens und Aortenklappenveränderungen miteinbezieht. (Siehe auch Abbildung 7).

Abbildung 7

Klassifikation der SVAS nach KURLAENDER 1966)97)

Der Typ Ia dieser Klassifikation beschreibt eine diffuse Verengung der verkürzten Aorta ascendens mit proximaler Betonung der Stenose am Oberrand der dilatierten Sinus von Valsalva.
Beim Typ Ib handelt es sich um eine Stenosierung des proximalen Drittels der normallangen Aorta ascendens. Die poststenotische Aortenregion erscheint normal weit oder dilatiert.

Die als Typ II bezeichnete milde bis mäßige SVAS in typischer Position kommt obligatorisch zusammen mit einer poststenotischen Dilatation sowie einer Verdickung und einer verminderten Beweglichkeit der Klappe bei engem Klappenring vor.
Typ III beschreibt eine membranöse SVAS bei poststenotisch normalem oder dilatiertem Lumen.

Eine Verkürzung des ascendierenden Aortenanteils im Vergleich zu Normalpersonen fand auch FOLGER (55) bei angiographischen Untersuchungen an Patienten mit SVAS.

Die in unserem Krankengut vorkommende Stenosierung der Aorta descendens bzw. der Aorta distal des Abgangs der A. subclavia sinistra läßt sich auch in der erweiterten Klassifikation nicht einordnen.

Histologie der SVAS:

Den typischen Befund im stenosierten Bereich bildet eine Mediahypertrophie der Aortenwand (15, 38, 80, 96, 123), die mit einer fokalen Desorganisation der elastischen Fasern in der Media (80, 123, eigener Fall) und einem fast vollständigen Ersatz der glatten Muskulatur durch kollagenes und hyalines Bindegewebe (116, 138) einhergeht. Außerdem wird eine Intima-Proliferation (49, eigener Fall) mit verstärkter Einlagerung von glatter Muskulatur (49) sowie einer ausgeprägten Bindegewebsvermehrung (15, 96, 138, eigener Fall) beschrieben. Nach HUTCHINS et al. (80) weist der fibrotische Randwall die typische, vom Blutstrom an stenosierten Gefäßabschnitten induzierte Endothel-Proliferation auf.

Die Verdickung der Aortenwand, die bis zu 4 mm betragen kann (138), kann sich diffus über die gesamte Aorta erstrecken (138). Der Elastizitätsverlust (20) der Aortenwand wirkt sich negativ auf die Windkesselfunktion der Aorta ascendens aus (70).

Die Wandverdickung und die damit verbundene erhebliche Lumeneinengung kann zusätzlich die großen Arterien sowie die Pulmonalarterie betreffen (13, 138). BOURASSA und CAMPEAU (20) konnten diese Veränderungen auch an der V. cava nachweisen; in unserem Krankengut ließ sich dieser Befund bei der Untersuchung von Venenpräparaten zweier Patienten nicht bestätigen. Histologisch ähnliche Wandveränderungen der Aorta bei SVAS und Aortenisthmusstenose (41, 84) sowie deren gemeinsames Auftreten in 10 % der Fälle von SVAS (41) werden beschrieben.

SCHMIDT et al. (138) betonen, daß die Veränderungen der Aorta und der großen Arterien keine Ähnlichkeit mit arteriosklerotischen Prozessen aufweisen, doch fanden sich bei einem unserer nach der Operation einer SVAS verstorbenen Patienten eindeutige arteriosklerotische Veränderungen im praestenotischen Bereich der Aorta und in den Koronarien.
Im Bereich der Aorta ascendens und thoracalis sowie des Truncus brachiocephalicus wurden Aneurysmen des kalzifizierenden (138), des sackförmigen Typs (62) sowie ein Aneurysma dissecans (62) gefunden. Nur in Fällen mit eindeutig nachgewiesener idiopathischer Hyperkalzämie wurden fokale Kalkeinlagerungen im stenotischen Randwall sowie in der Aortenmedia beobachtet (78, 92).

BUCHS et al. (22) fanden die Theorie einer generalisierten Gefäßerkrankung durch Untersuchungen bestätigt, die im Kapillargebiet des Nagelfalzes überdurchschnittlich lange Kapillaren mit einer Aneurysmenbildung im venösen Anteil des Schaltstücks ergaben.

Veränderungen der Aortenklappen und der Koronarien

Die enge topographische Beziehung der SVAS zur Aortenklappe und den Koronarien bewirkt eine häufige Miteinbeziehung dieser Strukturen in die Läsion.

Die Häufigkeit zusätzlicher Anomalien der Aortenklappe beträgt bis zu 25 % (124). Neben bikuspidalen Aortenklappen (124, 151) kommen valvuläre Aortenstenosen (124, 146) oder ein enger Klappenansatzring (133) vor; das Ausmaß der angeborenen Mißbildungen kann sich durch erworbene Endokarditiden noch steigern (62). Generell wird eine Klappenverdickung und -Fibrosierung unterschiedlichen Ausmaßes (39, 96, 151) bei bis zu 30 % der SVAS (148) beschrieben. In einzelnen Fällen kommen Verwachsungen der Taschenklappen mit der Aortenwand (37) oder mit durch das Lumen ziehenden Membranen oder Bändern (26, 62, 151) vor. DENIE und VERHEUGT (38) fanden in der mit der Gefäßwand verwachsenen Klappe muskuläre Elemente, die auf einen vom Gefäß ausgehenden Prozess hinweisen, während nach DOTY et al. (39) eine Verbindung zwischen dem Bindegewebe der Klappenebene und dem fibrösen Randwall der SVAS besteht. Je nach Lokalisation und Umfang der Verwachsungen resultiert eine eingeschränkte Klappenbeweglichkeit (39, 151) bzw. eine Aorteninsuffizienz (96, 148).

Entzündliche Veränderungen an den Adhäsionsstellen wurden bisher nicht beobachtet; die Frage, ob es sich um angeborene oder erworbene Läsionen handelt, ist bislang ungeklärt.

Die Adhäsion der den Koronarostien benachbarten Taschen an die Aortenwand distal der Koronararterienabgänge kann zur Verminderung oder Aufhebung der Perfusion der betroffenen Gefäße führen (9, 27, 39, 62, 95, 96, 116, 124, 151), falls nicht zusätzliche Öffnungen in der Klappe einen geringen Blutstrom zum Ostium zulassen (20, 38, 116, 124). In unserem Krankengut konnte angiographisch nur bei drei von 28 Patienten eine Aortenklappenstenose festgestellt werden; intraoperativ ergab sich bei einem dieser Patienten der Befund einer Hypoplasie der dem Abgang der linken Koronararterie benachbarten Tasche

bei kleineren, hämodynamisch unwirksamen Perforationen der beiden übrigen Taschen der Aortenklappe.
Die Koronarien können makroskopisch sowohl erweitert und vermehrt geschlängelt (20, 68, 103, 111, 116, 148, 151) als auch hypoplastisch erscheinen (97, 123, 124). Im Unterschied zur valvulären und subvalvulären Aortenstenose liegen die Koronararterien bei SVAS im Bereich des praestenotisch ständig erhöhten Druckes. WILLIAMS et al. (148) vermuten, daß die Perfusion der Koronarien unter hohem Druck bei SVAS zunächst eine bessere Toleranz der Stenose durch das Myokard erlaubt als bei einer valvulären Obstruktion, bei überproportionalem Anstieg des Sauerstoffbedarfs des Myokards hält jedoch auch er eine operative Therapie für erforderlich.

Die Ursache schwerer myokardialer Schädigungszeichen im EKG sind vermutlich - neben dem erhöhten linksventrikulären Druck - frühzeitige arteriosklerotische Veränderungen der Koronarien (103, 116), die die Prognose verschlechtern (103). Keine arteriosklerotischen Veränderungen, aber eine ausgeprägte Media-Hypertrophie mit einer Vermehrung der elastischen Fasern in der Media fanden NEUFELD et al. (119) schon bei Patienten unter 10 Jahren. Die genannten Veränderungen können auch bei einem äußerlich erweitert erscheinenden Durchmesser zur Lumeneinengung und zur myokardialen Minderperfusion führen (45). SCHMIDT et al. (138) beschreiben multiple Infarkt-Narben bei zwei im Alter von 10 und 14 Monaten verstorbenen Mädchen; auch bei einem unserer Patienten, der im Alter von 5 Jahren nach der Operation einer SVAS verstarb, fanden sich ungewöhnlich stark ausgeprägte arteriosklerotische Veränderungen der Koronararterien und mehrere alte Infarkte der Seitenwand und an der Spitze des linken Ventrikels. Angiographisch war eine Tortuositas der linken Koronararterie festgestellt worden.

Bei der Erweiterung und Schlängelung der Koronarien scheint es sich nicht ausschließlich um Hochdruckfolgen zu handeln, denn sie kommen auch bei Patienten mit normalem linksventrikulärem Druck vor (eigene Fälle). Hierbei könnte es sich um ein Übergreifen der generalisierten Gefäßveränderungen (15) auf die Koronargefäße bzw. um angeborene Koronararterienanomalien handeln. Diese kommen auch in Form eines Abgangs der linken Koronararterie aus dem rechten Sinus Valsalvae (62) oder des Ursprungs der rechten A. coronaria aus der A. pulmonalis (138) vor. Die Hypoplasie einer Koronararterie wurde bei der vollständigen Verwachsung der betreffenden Taschenklappe mit der Aortenintima und der dadurch aufgehobenen Verbindung zum Aortenlumen beobachtet (20, 95, 124). Histologisch fand sich ein relativ dünnwandiges, aber sonst unauffälliges Gefäß. Die andere Koronararterie wies die oben angegebene Tortuositas, eine Erweiterung und atherosklerotische Veränderungen auf (124). Die Blutversorgung des Myokards wurde durch Kollateralen von der rechten zur linken Koronararterie aufrechterhalten (124).

Bei drei unserer 28 angiographierten Patienten fand sich eine Minderdurchblutung eines oder beider Koronargefäße; angiographisch konnte jedoch in keinem Fall eine Anomalie des Koronargefäßabgangs aus der Aorta festgestellt werden. Weitere vier Patienten wiesen eine starke Schlängelung der Koronararterien auf. Nur bei zwei dieser insgesamt sieben Patienten mit Veränderungen der Koronargefäße war der linksventrikuläre Druck (auf 175 bzw. 180 mm Hg) erhöht. In einem dieser Fälle waren im EKG biventrikuläre Repolarisationsstörungen und eine Linksbetonung bei einer Minderperfusion beider Koronarien festzustellen. Bei dem anderen Patienten, dessen linke Koronararterie dilatiert war, zeigte sich im EKG zwar eine biventrikuläre Betonung, aber keine Repolarisationsstörungen. Hier handelte es sich um den oben erwähnten Patienten, bei dem autoptisch multiple Infarkte festgestellt worden waren.

Die ausgeprägte Stenosierung der linksventrikulären Ausflußbahn führt in einzelnen Fällen - ähnlich wie bei Patienten mit einer Isthmusstenose - zur Ausbildung von Kollateralen zwischen den Koronarien und Arterien des Mediastinums (9) oder Bronchialarterien (103, eigener Fall).

Ein normaler linksventrikulärer Druck und das Fehlen von EKG-Veränderungen bei der Mehrzahl der Patienten mit Koronararterien-Anomalien spricht für eine hochdruckunabhängige Pathogenese der Gefäßveränderungen im Rahmen der allgemeinen Gefäßdysplasie (15).

4.2 KLINIK UND DIAGNOSTIK DER SVAS:

Das Ausmaß der klinischen Symptomatik hängt vom Grad der Obstruktion der linksventrikulären Ausflußbahn ab, doch fällt hier auf, daß nur eine geringe Korrelation (96, 146, 148) zwischen dem hämodynamischen Schweregrad (gemessen am linksventrikulären Druck und am Gradienten über der SVAS) und dem klinischen Schweregrad sowie den EKG-Veränderungen und der röntgenologisch feststellbaren Herzgröße besteht. Die Patienten können trotz eines systolischen linksventrikulären Drucks bis zu 200 mm Hg klinisch asymptomatisch sein (39, 145, 151). Nach WESSELHOEFT et al. (146) sind noch 50 % der Patienten mit linksventrikulären Drucken von $\geq$ 200 mm Hg oder Gradienten von $\geq$ 100 mm Hg klinisch symptomfrei.

Die klinische Symptomatik kann neben einer Belastungsdyspnoe aller Schweregrade Müdigkeit, Schwindel, Synkopen sowie Angina pectoris und eine Herzinsuffizienz umfassen; auch Infarkte im Kindesalter sind beschrieben (119, 138, eigener Fall).

In unserem Krankengut fällt auf, daß nur etwas mehr als ein Viertel der Patienten zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung oder der letzten Vorstellung in der Klinik eine Belastungsdyspnoe aufwiesen. Selbst in der Gruppe mit stark erhöhtem Ventrikeldruck klagten nur zwei der fünf Patienten über eine Belastungsdyspnoe und eine rasche Ermüdbarkeit (siehe auch Tabelle 8 und 9, 3.11.2).

Auskultationsbefunde

Die auskultatorische Differenzierung der SVAS und der valvulären Aortenstenose wird - von Ausnahmen abgesehen (96, 102) - nicht für möglich gehalten (10, 38, 95, 151). Als typischer Auskultationsort des rauhen systolischen Geräuschs wird meist der 2. rechte ICR, zum Teil auch der 1. rechte ICR und das Jugulum angegeben (12, 96, 102). Auch bei unseren Patienten war das Systolikum meist im 2. rechten ICR, bei einigen aber auch zusätzlich im 2. ICR links hörbar. Eine Fortleitung in die Karotiden (38, 148, 151) konnten wir bei fast zwei Drittel der Patienten feststellen, eine zusätzliche Fortleitung in den Rücken kam nur bei wenigen Patienten vor.
Eine - nicht obligatorische - Abschwächung des 2. Herztons (38) wird ebenso wie ein auf eine Aorteninsuffizienz hinweisendes Diastolikum (96) als Hinweis auf eine Klappenbeteiligung bei SVAS gewertet. Auch ein Fehlen des 2. Herztons ist beschrieben (151). Bezüglich des Verhältnisses des Aorten- und Pulmonalisanteils des 2. Herztons zueinander wird sowohl über eine Abschwächung des Aortentons (12, 20, 111, 134, 151) als auch über eine Akzentuierung dieses Anteils berichtet (38, 103, 123). In unserem Krankengut war bei weniger als der Hälfte der Patienten eine unterschiedliche Lautstärke der beiden Komponenten festzustellen; hierbei überwog der Befund eines abgeschwächten Aortenanteils.

Die Lautstärke des bei 35 von 37 Patienten hörbaren Systolikums lag auf einer Skala von sechs Lautstärkegraden zwischen den Stufen 1 und 4. Bei Patienten mit erhöhtem systolischem Druck (>135 mm Hg) im linken Ventrikel wurden im Durchschnitt Geräusche höherer Lautstärke auskultiert als bei Patienten mit normalem Ventrikeldruck.

EKG-Befunde

Spezifische EKG-Befunde der SVAS existieren nicht. Wie zu erwarten wird häufig eine linksventrikuläre Hypertrophie (13, 28, 62, 102, 148, 151) und linksventrikuläre Repolarisationsstörungen (12, 38, 62) angegeben. Mehrfach wird auch hier auf die geringe Korrelation des hämodynamischen Schweregrads des Vitiums und der EKG-Veränderungen hingewiesen. Eine kombinierte Rechtshypertrophie tritt bei einer zusätzlichen Belastung des rechten Ventrikels durch eine Obstruktion der Pulmonalis-Ausflußbahn auf.

MARON et al. (107) fanden eine statistisch gesicherte Korrelation der Abhängigkeit einer linksventrikulären Hypertrophie und/oder linksventrikulärer Repolarisationsstörungen vom linksventrikulären Druck bzw. dem Gradienten der SVAS. Die dennoch häufig vorkommenden individuellen Abweichungen von diesem statistischen Zusammenhang lassen die Einschätzung des Schweregrads der SVAS allein aufgrund der EKG-Befunde klinisch riskant und nicht ratsam erscheinen (107).

In unserem Krankengut ergab sich eine deutliche Häufung von Hypertrophiezeichen und Repolarisationsstörungen bei Patienten mit erhöhtem linksventrikulärem Druck (siehe auch Tabelle 9, 3.11.2). Im Gegensatz dazu wiesen in einer anderen Studie (148) noch 76,5 % der Patienten mit

SVAS bei linksventrikulären Drucken von über 200 mm Hg ein völlig unauffälliges EKG auf.

Die Verursachung myokardialer Schädigungszeichen durch eine koronare Minderperfusion, die bei der Verlegung des Koronarostiums durch eine mißgebildete Taschenklappe (103, 116, 148) oder eine nicht arteriosklerotisch bedingte Media- und Intima-Proliferation (20, 45, 119) zustandekommt, wurde in der Arbeit von MARON et al. (107) nicht berücksichtigt.
Eine alleinige Veränderung der Koronararterien im Sinne einer Minderdurchblutung oder einer vermehrten Schlängelung ohne eine linksventrikuläre Druckerhöhung führte bei keinem unserer Patienten zum Auftreten myokardialer Schädigungszeichen im EKG.

Röntgen-Befunde

Die klinische Symptomatik einer Aortenstenose in Verbindung mit einem fehlenden Aortenknopf (9, 20, 73, 95, 102, 148) in der Herzfernaufnahme sollte den Verdacht auf eine SVAS lenken. Die in bis zu 90 % der Fälle von SVAS (96) fehlende poststenotische Dilatation der Aorta, die bei der valvulären Aortenstenose häufig vorkommt, kann als Hinweis, nicht als diagnostisches Kriterium für eine SVAS gewertet werden. Der Aortenbogen liegt außerdem bei Säuglingen und Kleinkindern noch im Bereich des Mittelschattens und wird erst im Schulalter randständig und damit beurteilbar (137).

Eine Verbreiterung des Herzschattens in der Herzfernaufnahme ist auch bei stark erhöhten linksventrikulären Drukken von mehr als 200 mm Hg nicht obligat (12, eigener Fall), sondern tritt nach WESSELHOEFT et al. (146) nur bei 61 % dieser Patienten auf.

In der seitlichen Aufnahme kann es zu einer geringfügigen Impression des Oesophagus durch die Aorta kommen (97). Die Prominenz des rechten Vorhofs, die auch bei unseren Patienten häufig beobachtet wurde, kann dadurch bedingt sein, daß aufgrund des schmalen Aortenkalibers ein größerer Teil des rechten Vorhofs randbildend wird (135). Auch eine Druckbelastung des rechten Ventrikels durch eine Obstruktion der rechtsventrikulären Ausflußbahn kann zu diesem Befund führen (97). Schließlich kann es bei einer starken Druck- und Volumenbelastung des linken Ventrikels neben dessen Ausdehnung nach links und dorsal zu einer Verdrängung des rechten Ventrikels und zu einer Rechtsrotation des Herzens kommen (135), was wiederum eine Prominenz des rechten Vorhofs zur Folge hat.

Die spezielle Herzdiagnostik bei SVAS

Die sichere Diagnose einer SVAS kann nur aufgrund einer Herzkatheteruntersuchung des linken Ventrikels mit kontinuierlicher Druckmessung über der Stenose unter Durchleuchtungskontrolle sowie einer Laevokardiographie in zwei Ebenen mit Kontrastmittel-Injektion in den linken Ventrikel gestellt werden (9, 12, 55, 62, 96, 148). Der Zugang zum linken Ventrikel erfolgt retrograd über die A. femoralis oder die A. brachialis oder durch transseptale Punktion des linken Vorhofs nach Eingang über eine periphere Vene. Dieser Zugang hat den Vorteil, daß in einer Sitzung das rechte und das linke Herz sondiert werden können, wobei selten eine Mitralstenose den Zugang zum linken Ventrikel erschwert, während bei retrograder Katheterisierung der Zugang zum linken Ventrikel durch eine hochgradige SVAS kompliziert oder unmöglich gemacht werden kann (11).

Die fortlaufende Druckmessung bei der Rückzugskurve gibt Auskunft über die linksventrikuläre Druckbelastung und

den Gradienten der Stenose, kann jedoch aufgrund der engen topographischen Beziehungen der supravalvulären Region zur Aortenklappe nicht immer eine eindeutige Lokalisation der Obstruktion erbringen (38, 62, 116). Der typische Druckverlauf besteht in einem erhöhten systolischen linksventrikulären Druck, einem ebenso hohen oder höheren Druck in der Aorta proximal der Stenose sowie in einem deutlichen Gradient zum Aortenbogen bzw. einem plötzlichen Druckabfall im poststenotischen Bereich. Aus Messungen, die GUPTA und WIGGERS (69) bei Patienten mit IStA vornahmen, wobei sie als Voraussetzung für die Ausbildung eines Gradienten eine Einengung des Aortenlumens um 55 - 60 % angaben (69), schließen BEUREN et al. (12), daß auch bei der SVAS eine erhebliche Reduktion des Lumens vorhanden sein muß, bevor ein Gradient gemessen werden kann.

Die Linksherzangiographie in zwei Ebenen ermöglicht die Beurteilung der Lokalisation, Morphologie und Ausdehnung der SVAS sowie von Koronararterienveränderungen. Auch Gefäßabgangsanomalien des Aortenbogens können diagnostiziert werden. Es ist außerdem möglich, zusätzliche Mißbildungen wie Aortenklappenstenosen, eine Aorteninsuffizienz, eine IStA oder weiter peripher gelegene Aortenstenosen, die bei Nichtbeachtung den Erfolg einer operativen Revision der SVAS wesentlich beeinflussen können (38, 95), in die Beurteilung der Operabilität, die Wahl der Operationsmethode und die Abschätzung des Operationsrisikos miteinzubeziehen.
Wegen des häufigen gleichzeitigen Vorkommens peripherer und valvulärer Pulmonalstenosen (12, 20, 41, 68, 69, 83, 129, 142, 146) in einer Häufigkeit von 41 % (83) bis 82 % (146) sollte bei Patienten mit SVAS immer zusätzlich eine Katheterisierung und eine Angiographie des rechten Herzens durchgeführt werden.

Chirurgische Korrektur der SVAS

Je nach Ausdehnung der Stenose werden folgende unterschiedliche Operationsverfahren angewandt:
Liegt eine lokalisierte sanduhrförmige SVAS mit normalem poststenotischem Kaliber vor, so wird die Aorta laterodorsal von der Höhe der Einschnürung bis in den Sinus der akoronaren Taschenklappe inzidiert und nach Resektion der stenosierenden Ringleiste bzw. der Inzision der obstruierenden Membran im Aortenlumen durch einen tropfenförmigen Kunststoff- oder Perikardflicken plastisch erweitert (31, 129, 133, 145). Diese Methode beinhaltet jedoch eine asymmetrische Lumenerweiterung der Aorta, die die Obstruktion der linksventrikulären Ausflußbahn nur unvollständig beseitigt und bei ungefähr 50 % der Patienten einen Restgradient von über 30 mm Hg an der SVAS beläßt (39). Bei Patienten mit einer diffusen Aortenhypoplasie ist diese Methode mit einer hohen Operationsletalität (40 - 50 %) und einer geringen Reduktion des Druckgradienten verbunden (31, 133).

Seit 1977 wird die Inzision der Sinus der akoronaren und der rechtskoronaren Tasche in Verbindung mit dem Einsetzen eines Y-förmigen Kunststoff- oder Dacron-Flicken durchgeführt. Daraus resultiert eine symmetrische Rekonstruktion und eine stärkere Erweiterung des stenosierten Aortenlumens (39).

Zur operativen Korrektur diffuser SVAS werden seit 1962 (133) neue Operationsmethoden in Form einer klappentragenden Kunststoff-Anastomose (Polypropylen) zwischen der Herzspitze und der Aorta im Ascendens-, Descendens- oder Abdominalbereich erprobt (133); diese konnten sich jedoch noch nicht in größerem Umfang durchsetzen. Dem Vorteil einer ausgeprägten Drucksenkung im linken Ventrikel steht der Nachteil der fehlenden Korrektur zusätzlich vorhandener Koronarobstruktionen gegenüber (39), die

erheblichen Einfluß auf die Prognose haben können.

4.3) WEITERE TYPISCHE KARDIOVASKULÄRE SYMPTOME DES WILLIAMS-BEUREN-SYNDROMS:

4.3.1) Veränderungen der aus dem Aortenbogen abgehenden Gefäße (Pathologie und Klinik)

Pathologie

Neben Stenosen am Abgang des Truncus brachiocephalicus, der A. carotis communis sinistra sowie der A. subclavia sinistra (20, 30, 48, 96, 151), die auf eine Länge von bis zu 2 cm hypoplastisch sein können (48) und deren Lumen um 50 % verringert sein kann (151), sind Variationen des Astabgangs bei normalkalibrigen oder stenotischen Gefäßen beschrieben. So wird z. B. über eine akzessorische A. subclavia dextra (48), einen getrennten Ursprung der A. carotis communis dextra und der A. subclavia dextra, über ein Abgehen der linken A. carotis communis aus dem Truncus brachiocephalicus (eigene Fälle) sowie eine weit distal entspringende und retrooesophageal verlaufende rechte A. subclavia (97) berichtet. Außerdem wurde ein Aneurysma des Truncus brachiocephalicus in Kombination mit einem Aneurysma dissecans der Aorta zwischen dem Abgang des Truncus brachiocephalicus und der A. subclavia sinistra beobachtet (116).
Die Stenosierung der aus dem Aortenbogen abgehenden Gefäße kann im Rahmen einer diffusen Aortenhypoplasie (20, 29, 151), aber auch in Kombination mit einer lokalisierten SVAS (48, 108) auftreten.

Histologisch findet sich auch bei diesen Gefäßen eine Mediahypertrophie und eine daraus resultierende Lumeneinengung sowie eine bindegewebige Intima-Proliferation (45).

Klinische Symptomatik

Die häufig auftretende Puls- und Blutdruck-Differenz an den oberen Extremitäten bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom (10, 102, 104, 116, 148, 151) wurde mit den Stenosen der aus dem Aortenbogen abgehenden Gefäße in Verbindung gebracht. Als charakteristischen Befund findet man einen einseitig abgeschwächten bis nicht mehr palpablen Puls (30) und einen meist rechts gegenüber links höheren systolischen Blutdruck bei Differenzen von bis zu 60 mm Hg (151). In einer Gruppe von 121 Patienten mit SVAS (davon 52,6 % mit Williams-Beuren-Syndrom) fanden sich bei 32,2 % identische Blutdruckwerte am rechten und linken Arm, während der systolische Druck bei 22,3 % der Patienten am linken und bei 45,5 % am rechten Arm höher lag als an der gegenüberliegenden Extremität (134). In unserem Krankengut lagen bei 15 der 37 Patienten Seitendifferenzen von 10 bis 30 mm Hg vor, wobei in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (13 Patienten) der Blutdruck am rechten Arm gegenüber dem linken Arm erhöht war.

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen wäre eine Stenosierung der Aorta durch Hypoplasie oder eine Wandverdickung zwischen oder an den Abgängen der großen Gefäße aus dem Arcus aortae; auch eine Stenosierung der linken A. subclavia nach ihrem Abgang hätte den oben beschriebenen hämodynamischen Effekt.

Die vermuteten Stenosen der aus dem Aortenbogen entspringenden Gefäße konnten autoptisch mehrfach bestätigt werden (30, 48, 96, 108, 116), doch fanden sich auch Stenosen distal des Abgangs der linken A. subclavia (102) und in typischer Lokalisation der IStA (15, 43, 102), die keine eindeutige pathologisch-anatomische Deutung der klinischen Befunde zulassen.

LURIE et al. (104) sowie LOGAN et al. (102) verweisen deshalb auf eine rein hämodynamische Erklärung der Blutdruck-Differenz:

Ihrer Theorie nach wird der Blutstrom im linksventrikulären Ausflußtrakt durch die supravalvuläre Stenosierung direkt auf den Truncus brachiocephalicus zugeleitet (in Form eines "jet") und erzeugt so das abnorme Puls- und Blutdruckverhalten im rechten Arm. LOGAN et al. (102) sehen diese Theorie durch das Vorkommen eines Aneurysma in der Nähe des Ursprungs des Truncus brachiocephalicus bestätigt und führen dessen Entstehung auf die erhöhte mechanische Beanspruchung der Aortenwand im betroffenen Bereich zurück.

LURIE et al. (104) gelang es, die von ihnen postulierten hämodynamischen Verhältnisse im Tierexperiment herzustellen: Druckmessungen bei Hunden, bei denen operativ eine SVAS erzeugt worden war, ergaben einen signifikant erhöhten Druck im Truncus brachiocephalicus gegenüber dem Bereich unmittelbar oberhalb der SVAS und distal der A. subclavia. Der Druck in der rechten A. axillaris lag sogar über den im Truncus brachiocephalicus gemessenen Werten. Eine weitere Bestätigung ihrer rein hämodynamischen Theorie sehen die Autoren (104) im Verschwinden der Blutdruckdifferenz der oberen Extremitäten nach der chirurgischen Korrektur der SVAS (104).

In unserem Krankengut konnte nur bei einem der 4 Patienten, die angiographisch diagnostizierte Anomalien der Gefäßabgänge aus den Aortenbogen aufwiesen, eine Blutdruckdifferenz (30 mm Hg) gemessen werden. Der pathologisch-anatomische Befund bestand in einem getrennten Ursprung der rechten A. subclavia und der rechten A. carotis communis.

4.3.2) Periphere Pulmonalstenosen:

Pathologie

Für angeborene oder erworbene Einengungen der Lungenstrombahn distal vom Pulmonalostium werden in der Literatur

verschiedene Bezeichnungen wie "periphere Pulmonalstenosen" (12), "supravalvuläre Pulmonalarterienstenose" (36), "postvalvuläre Stenose der Pulmonalarterie" (68) und "Coarctation der Pulmonalarterie" (69) verwendet.

Die folgende Klassifikation (97) teilt die peripheren Pulmonalstenosen nach angiographischen Befunden in 3 Gruppen ein:

Gruppe 1 umfaßt Stenosen des Truncus pulmonalis, der Bifurkation und des Abgangs der rechten und linken A. pulmonalis,
Gruppe 2 alle distal davon gelegenen Stenosen, und
Gruppe 3 Kombinationen der 1. und 2. Gruppe.

Die ersten beiden Gruppen werden jeweils noch in Untergruppen gemäß einer isolierten (a) oder multiplen bzw. diffusen (b) Stenosierung (1a und b bzw. 2a und b) unterteilt.

Die Häufigkeit peripherer Pulmonalstenosen (pPSt) bei Patienten mit SVAS schwankt bei den einzelnen Autoren zwischen 41 % (83), 50 % (41), 70 % (12) und 82 % (146).

Die Hälfte unserer 28 angiokardiographisch untersuchten Patienten wiesen pPSt auf. Unter den insgesamt 14 Patienten hatten 5 Patienten Stenosen vom Typ 1 (1a:2, 1b:3), 4 Patienten konnten dem Typ 2b zugerechnet werden, während weitere 5 Patienten kombinierte Befunde (Typ 3) aufwiesen.

Histologische Befunde

Die histologischen Befunde der stenosierten A. pulmonalis und ihrer Äste sind mit denen der Aorta bei SVAS identisch (13, 20, 138); auch hier besteht neben einer bindegewebigen Intima-Proliferation eine Hypertrophie der Media, deren glatte Muskulatur weitgehend durch Bindegewebe ersetzt ist (69). Die Veränderungen ähneln außerdem

denen der fibromuskulären Dysplasie bei Nierenarterienstenosen (69). Aus diesen Anomalien resultiert eine Lumeneinengung und ein starker Elastizitätsverlust des Gefäßes (69).

Klinik und Diagnostik der pPSt

Da der Pulmonalkreislauf eine erhebliche Reservekapazität besitzt (130), macht sich erst eine starke Einengung des Gesamtquerschnitts bzw. eine starke Widerstandserhöhung durch einen Druckanstieg in der Pulmonalarterie bemerkbar. Eine geringgradige Stenosierung ohne klinische Symptome wird daher oft übersehen oder nur zufällig entdeckt, während man bei pPSt mit pulmonaler Hypertonie eine Belastungszyanose und -dyspnoe findet. Das klinische Bild variiert je nach Ausdehnung und Lokalisation der pPSt und wird oft noch durch zusätzliche kardiovaskuläre Läsionen überlagert. Beim isolierten Vorkommen von pPSt ist auskultatorisch meist ein holosystolisches Geräusch an atypischer Stelle (z. B. am Rücken) (101), im 2. ICR links und/oder rechts (131) festzustellen, das auch zur lateralen Thoraxwand fortgeleitet werden kann (69, 101). Beim Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie kann der 2. Herzton gespalten und der Pulmonalisanteil betont sein (69).

Da bei allen unseren Patienten mit pPSt gleichzeitig eine SVAS vorliegt, ist die eindeutige Zuordnung von Geräuschbefunden zu den pPSt erschwert. Einen Hinweis auf pPSt bildet bei einem Drittel unserer Patienten ein beidseits des Sternums hörbares Systolikum, das in einigen Fällen auch im Rücken zu hören ist.

Das EKG bietet erst bei starker Druckbelastung des rechten Ventrikels die entsprechenden pathologischen Veränderungen; ansonsten sind keine für pPSt spezifischen Befunde zu erheben (101).

Auch das Röntgenbild kann nur Hinweise auf pPSt, aber keine sichere Diagnose liefern. Eine verminderte Gefäßzeichnung in der Peripherie (69, 101), eine vermehrte Hiluszeichnung (69, 97, 101) und fleckförmige Verschattungen in der Peripherie, die als Gefäßquerschnitte bei poststenotischen Dilatationen interpretiert werden (69) sowie ein prominentes Pulmonalsegment bei ausgeprägter pulmonaler Hypertonie können auf der Herzfernaufnahme auffallen.

Die Korrelation der angiographischen Untersuchungsergebnisse mit diesen Befunden auf der Herzfernaufnahme war jedoch bei unseren Patienten nicht eindeutig:
Von 18 Patienten, bei denen im Röntgenbild die oben beschriebenen Veränderungen gefunden wurden, wiesen nur 7 Patienten angiographisch diagnostizierte pPSt auf, während weitere 7 Patienten, bei denen pPSt angiographisch gesichert waren, ein völlig unauffälliges Röntgenbild boten.

Die Prominenz des Pulmonalsegments - als Zeichen einer Druck- oder Volumenbelastung des rechten Ventrikels - kann jedoch im Kindesalter auch physiologisch vorkommen (135). Die Herzkonfiguration zeigt sonst keine spezifischen Veränderungen.
Bewiesen wird die Verdachtsdiagnose pPSt nur durch die Herzkatheteruntersuchung und die Angiographie des rechten Herzens. Als typischer Befund findet sich ein deutlicher Druckgradient im Pulmonalarterienverlauf, wobei der Druck in der Rückzugskurve bei multipler Stenosierung stufenartig ansteigen kann (69). Liegt eine einseitige Stenosierung der Pulmonalarterie oder ihrer Äste vor, so kommt es zum Anstieg des systolischen Drucks in der Pulmonalarterie bei normalem bis erniedrigtem diastolischen Druck, solange in der kontralateralen Lunge keine reaktiven anatomischen Veränderungen mit einer Erhöhung des Strömungswiderstandes auftreten (101).

Eine präzise angiographische Lokalisation der Stenosen und der poststenotisch dilatierten Gefäße ist nach Kontrastmittelinjektion in den rechten Ventrikel oder den Hauptstamm der A. pulmonalis möglich. Auch eine verstärkte Pulsation der A. pulmonalis kann als Zeichen für pPSt gewertet werden (97). Poststenotische Dilatationen wurden in unserem Krankengut außer bei supravalvulär und peripher gelegenen Stenosen auch bei valvulären und subvalvulären Stenosen beobachtet.

Komplikationen

Im Bereich der kleinen Pulmonalarterienäste kann es aus Aneurysmen (69) oder aus den poststenotischen Segmenten (nach Arteriitiden oder Pneumonien) (96) zu Blutungen kommen.

Chirurgische Therapie

Eine chirurgische Therapie ist nur bei unmittelbar supravalvulär gelegenen Stenosen möglich; so wurde bei einer unserer Patientinnen nach Eröffnung des stenotischen Bereichs der A. pulmonalis und einer Kommissurotomie eine plastische Erweiterung mittels Perikardflicken durchgeführt.

4.3.3) Weitere kardiovaskuläre Anomalien:

An weiteren Läsionen, die nicht obligat zum Williams-Beuren-Syndrom gehören, werden in einzelnen Fällen Defekte des Vorhof- und Ventrikelseptums (15, 84, 97, 101, 146) sowie valvuläre Pulmonalstenosen (15, 55, 84, 146) beschrieben. Als Folge einer hochgradigen supravalvulären Pulmonalstenose kann eine Trikuspidalinsuffizienz auftreten (eigener Fall).

Am linken Herz werden neben valvulären Aortenstenosen Mitralstenosen, Mitralinsuffizienzen und kombinierte Mitralvitien diagnostiziert, wobei die Mitralinsuffizienz Folge einer hochgradigen SVAS sein kann (15). Weiterhin kommen muskuläre (15) und funktionelle Subaortenstenosen (146, eigene Fälle) vor. Das Auftreten einer Fallot'schen Tetralogie im Rahmen des Williams-Beuren-Syndroms, das wir bei einer unserer Patientinnen beobachteten, ist unseres Wissens in der Literatur noch nicht beschrieben.

Mehrfach wurde dagegen über eine IStA bei Patienten mit WBS bzw. SVAS berichtet (13, 15, 43, 87, 97, 146, eigene Fälle); sporadische Fälle von PDA kommen ebenfalls vor (15, 102, 116, 124, 146). Allerdings wird ein kausaler Zusammenhang zwischen dem verspäteten oder ausbleibenden Verschluß des Ductus arteriosus und der supravalvulären Obstruktion aufgrund deren hämodynamischer Auswirkungen vermutet (102).

Vaskuläre Symptomatik

Nachdem WILLIAMS et al. (148) in ihrer Erstbeschreibung des Syndroms der SVAS eine Tortuositas der Netzhautgefäße bei 4 Patienten diagnostiziert hatten, wurde in späteren Veröffentlichungen sowohl über identische Veränderungen (53, 76, 149) als auch über unauffällige Befunde am Augenhintergrund (10, 12, 22) berichtet.

In unserem Krankengut zeigte sich bei mehr als der Hälfte der daraufhin untersuchten Patienten eine vermehrte Schlängelung der Netzhautarterien aller Kaliber, die in einem Fall auch die Venen betraf. Kaliberschwankungen oder weitere Gefäßwandveränderungen, insbesondere Kalkeinlagerungen, wurden nicht beobachtet; auch die Verzweigung der Gefäße war unauffällig.

Die Ätiologie dieser Augenhintergrundsveränderungen ist noch unbekannt. Bei der im Rahmen des Bonnet-Syndroms (43, 148, 40, 98) auftretenden Tortuositas der Retinagefäße scheint der Hypertension der oberen Körperhälfte, die als Folge der gleichzeitig vorkommenden IStA auftritt, eine gewisse pathogenetische Bedeutung zuzukommen (40). Da die Hypertonie beim WBS auf die praestenotischen Abschnitte der SVAS, also auf den linken Ventrikel und den Bulbus Aortae beschränkt ist, erscheint eine Entstehung der Tortuositas aus hämodynamischer Ursache eher unwahrscheinlich.
Eine weitere Erklärungsmöglichkeit bietet die Annahme kongenitaler Veränderungen der Gefäßwand als Teil einer allgemeinen Gefäßdysplasie bei WBS (13, 15), da im Rahmen des Syndroms neben den typischen Veränderungen der Koronarien auch eine vermehrte Schlängelung der A. vertebralis (eigener Fall), der cerebralen Gefäße (53), der Gefäße an der Oberfläche der Stimmlippen (eigener Fall) und der A. lienalis (89) beobachtet wurden. Die typischen histologischen Veränderungen der Gefäßwand, eine Mediahypertrophie (15, 38, 80, 96, 123) sowie eine Intimaproliferation (49) mit vermehrter Einlagerung von Bindegewebe (15, 96, 138), die eine Lumeneinengung des Gefäßes zur Folge haben kann (13, 96), sind ebenfalls nicht nur auf die Aorta ascendens beschränkt, sondern betreffen auch die aus dem Aortenbogen entspringenden Gefäße (22, 45, 96, 120), die Aorta thoracica und abdominalis (6, 120, 138), die A. pulmonalis (13, 20, 69, 138) und die A. renalis (1, 120). Histologische Untersuchungen der Retinagefäße liegen noch nicht vor. Stenotische Veränderungen, allerdings ohne Angabe histologischer Befunde sind auch im Bereich des Truncus coeliacus (75, 120) und der A. femoralis (30) bekannt.

4.4) EXTRAKARDIALE SYMPTOMATIK VERBINDUNG ZUM SYNDROM DER IDIOPATHISCHEN HYPERKALZÄMIE

Auf die weitgehende Übereinstimmung der Symptomatik des Williams-Beuren-Syndroms und des Syndroms der Idiopathischen Hyperkalzämie bzw. dessen normokalzämischen Spätstadium wurde vielfach hingewiesen (13, 15, 16, 43, 63, 68, 80, 92, 150). Neben der von den genannten Autoren vertretenen These der Identität der beiden Krankheitsbilder wurde auch die Auffassung vertreten, es handle sich um zwei unterschiedliche Ausprägungen einer Krankheit bei identischer Ursache (2, 55). Die umstrittene Rolle des Vitamin D in der Pathogenese wird in Abschnitt 4.5.1) ausführlich behandelt.

Sowohl beim WBS als auch beim Syndrom der Idiopathischen Hyperkalzämie (IHC) kann ein niedriges Geburtsgewicht die erste Auffälligkeit darstellen (13, 43, 63). In einigen Fällen ist schon bei der Geburt ein rauhes Systolikum und seltener ein Hypertonus vorhanden (63). Die meisten Kinder fallen jedoch im Alter von drei bis sieben Monaten durch Trinkschwierigkeiten, Erbrechen, Obstipation und schlechte Gewichtszunahme auf (63, 64, 78). Auch in unserem Patientengut wurde ein im Vergleich zum Durchschnitt der Bevölkerung (110) deutlich erniedrigtes Geburtsgewicht sowie Gedeihstörungen bei mehr als drei Viertel der Patienten beobachtet; häufiges Erbrechen trat bei einem Drittel und Obstipation bei mehr als der Hälfte der Kinder auf.

Die typische Facies ("elfin face") gilt als pathognomonisch für die schwere Form der IHC und das WBS (17, 68, 79), kommt jedoch bei der leichten Form der IHC (100) nicht vor (63) und kann deshalb zur Unterscheidung der beiden Verlaufsformen herangezogen werden (63). Die Facies kann in unterschiedlicher Ausprägung schon bei

Geburt vorhanden sein (63), ändert sich aber auch noch im Lauf der Kindheit (92). Bei den meisten unserer Patienten war der typische Gesichtsausdruck bis zum Ende des ersten Lebensjahrs voll entwickelt; dies stimmt mit den Beobachtungen von WESSELHOEFT et al. (146) überein.

Unter den charakteristischen Merkmalen ist zunächst ein Hypertelorismus (9, 148) in Kombination mit einem Epikanthus (9, 84) und einem Strabismus concomitans convergens (9, 12, 43, 84) sowie weißlichen Einlagerungen in der Iris, die den Brushfield-Spots bei M. Down ähneln (84, 152), zu nennen. Wir konnten bei einzelnen Patienten auch einen Hypotelorismus (84) beobachten. Selten wird über einen Exophthalmus berichtet (84). In einzelnen Fällen fanden sich bandförmige Trübungen der Cornea oder der Linse (42, 68, 81) durch Kalkeinlagerungen. Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnten diese Einlagerungen auch in der Sklera und den Konjunktiven nachgewiesen werden (81). Die augenärztliche Untersuchung ergab jedoch bei keinem unserer Patienten derartige Ablagerungen im Auge. Die typischen Gefäßveränderungen des Augenhintergrunds wurden bereits in Abschnitt 4.3.3) beschrieben.

Die relativ kurze Nase zeigt eine breite eingesunkene Nasenwurzel und eine nach vorn aufgebogene Nasenspitze, die die Nasenlöcher nach vorn weisen läßt. Die vollen, aufgeworfenen Lippen können asymmetrisch wirken, wobei die Oberlippe betont und der Mund insgesamt vergrößert erscheint. Der Gesamteindruck des Gesichts wird durch eine hohe Stirn, schmale Schläfen, volle Wangen, tiefsitzende Ohren sowie ein fliehendes Kinn geprägt. In der Pathogenese der typischen Facies wird eine Störung des enchondralen Knochenwachstums der Schädelbasis (35, 78) bzw. des Os sphenoidale (136) vermutet.

Folgende charakteristische Zahn- und Kieferanomalien werden beschrieben:

1) Fehlende Zahnanlagen des Milch- und des bleibenden Gebisses
2) Eine Hypomineralisation bzw. eine Schmelzhypoplasie einzelner Zähne sowie ein starker Kariesbefall
3) Hypoplasie bzw. Mikrodontie und Formanomalien einzelner Zähne
4) Dysgnathien bedingt durch

a) eine Hypoplasie der Mandibula, vor allem des Corpus mandibulae bei relativ hyperplastischer Maxilla
b) Stellungsanomalien einzelner Zähne.

BEUREN (12) beschrieb 1964 als erster diese auffälligen Zahn- und Kieferbefunde bei Patienten mit dem Syndrom der SVAS und hielt sie für so charakteristisch, daß er sie als zusätzlichen Bestandteil des Syndroms bezeichnete. Weitere Veröffentlichungen bestätigten später seine Vermutung (2, 15, 42, 43, 92, 152).

1) Fehlende Zahnanlagen:

Als typischer Befund wird im Milchgebiß ein Fehlen der Anlage der seitlichen Schneidezähne des Unterkiefers (12, 92) sowie ein generell verspäteter Durchbruch der Zähne (2, 96, 128) beschrieben.

In unserem Krankengut war nur bei einem von 3 Patienten, die noch das Milchgebiß besaßen, das Fehlen der mittleren Milchincisivi zu verzeichnen.

Die in der Literatur angegebene Nichtanlage der Praemolaren beidseits im Ober- und Unterkiefer des bleibenden Gebisses (12, 26, 42, 92, 152) konnten auch wir bei 3 von 9 Patienten beobachten, wobei allerdings in keinem Fall alle acht, sondern einer, zwei bzw. vier dieser Zähne fehlten.

Während sonst ein Fehlen der seitlichen Incisivi beschrieben ist (12, 26, 92), fehlten bei zwei unserer Patienten die mittleren Schneidezähne des Unterkiefers. Einen auffälligen Befund bildete ein überzähliger Schneidezahn der unteren Frontzahnreihe bei einer 13 5/12 Jahre alten Patientin.

Vereinzelt wurde über eine Nichtanlage oder eine Durchbruchsverzögerung der Weisheitszähne berichtet (43, 152), die im Kindesalter jedoch noch nicht sicher beurteilt werden kann; in unserem Krankengut waren bei zwei Patienten alle vier Weisheitszähne, bei einer weiteren Patientin nur einer dieser Zähne nicht angelegt.

2) Hypomineralisation bzw. Schmelzhypoplasie, Kariesbefall

Im Milchgebiß tritt frühzeitig eine Entkalkung und Zerstörung der Zähne auf (2, 43, 120), die offensichtlich zum Kariesbefall der meisten (2, 5, 43) oder sogar aller (92) Milchzähne führt; dies kann in Extremfällen schon vor Ende des ersten Lebensjahrs beobachtet werden (92). Eine verspätete Mineralisation ist ebenfalls beschrieben (12). Bei drei unserer 22 kieferorthopädisch bzw. zahnärztlich untersuchten Patienten wurde eine Schmelzhypoplasie einzelner Zähne oder des gesamten Gebisses gefunden.

Auch das bleibende Gebiß ist stark kariös (92), was wir auch in unserem Krankengut bestätigen können. Eine gewisse pathogenetische Bedeutung kommt sicher auch der schlechten Mundhygiene der geistig behinderten Kinder zu (92). Der vorzeitige Verlust von einem bzw. drei der ersten Molaren bei drei unserer Patienten weist ebenfalls auf den starken Kariesbefall hin.

3) Hypoplasie und Formanomalien einzelner Zähne:

Sowohl die Zähne des Milch- als auch des bleibenden Gebisses wirken insgesamt hypoplastisch (12, 92), wobei der Befund jedoch bei den Schneidezähnen am deutlichsten ausgeprägt ist (12).

Bei unseren Patienten waren im Milchgebiß die Schneide- und Eckzähne des Ober- und Unterkiefers einzeln oder in Kombination von der Hypoplasie betroffen, im bleibenden Gebiß außerdem die Praemolaren.
BEUREN et al. (12) beschreiben eine anomale Abrundung der sonst rhomboiden Kronenform der oberen Milchmolaren bei gleichzeitiger Verkleinerung der dorsalen Zahnhöcker (Meta- und Hypoconum). Die Knospenform der Zähne kommt durch eine vermehrte Konvexität der buccalen Flächen zustande (12). Auch wir konnten bei einem 5 8/12 Jahre alten Jungen eine solche anomale Kronenform feststellen.

Am bleibenden Gebiß finden BEUREN et al. (12) ebenfalls eine Hypoplasie der disto-lingualen Kauhöcker der ersten unteren Molaren. Außerdem werden verkürzte und enge Wurzelkanäle der bleibenden Zähne beschrieben (2, 12, 92, 120).

Neben Anomalien der Praemolaren und Molaren, die den von BEUREN et al. (12) beschriebenen ähneln, sahen wir im bleibenden Gebiß auch Anomalien der seitlichen Schneidezähne, die zapfenförmig wirkten, und der Eckzähne, die eine überlange Kronenform aufwiesen.

4) Dysgnathien:

Der bei vielen Patienten auffällige Eindruck eines fliehenden Kinns entsteht nach KELLY und BARR (92) sowie BEUREN (15) durch eine relative Verkürzung des horizontalen gegenüber dem vertikalen Unterkieferast,

wobei neben einer allgemeinen Hypoplasie der Mandibula ein stumpfer Winkel zwischen Corpus und Ramus mandibulae beobachtet wird (15, 92).

Mehrere Autoren beschreiben Bißanomalien in Form einer Distalbißlage (92), eines Tiefbiß (42), einer Mesialbißlage und eines einseitigen Kreuzbiß (92) oder beschränken sich auf die allgemeinere Angabe von Dysgnathien (66). Auch bei einer Reihe unserer Patienten kamen die angegebenen Bißanomalien vor.

Auffällig erschien in unserem Krankengut, daß bei allen zwölf kieferorthopädisch untersuchten Patienten sowohl im Milchgebiß als auch im bleibenden Gebiß Anomalien des Ober- und Unterkiefers einzeln oder in Kombination in Form von Kieferkompressionen mit Engstand oder Protrusion, in Form einer seitlichen Verlagerung oder eines Mißverhältnisses zwischen Zahn- und Kiefergröße vorkommen. Berücksichtigt man zusätzlich die von niedergelassenen Zahnärzten erhobenen Befunde, so ergeben sich bei 22 der insgesamt 37 Syndrom-Patienten, d. h. bei ungefähr 60 % die für das WBS typischen Zahnbefunde in unterschiedlicher Ausprägung.

Vor jeder zahnärztlichen Behandlung bei Patienten mit WBS, die zu einer Bakteriämie führen kann, sollte die Existenz bzw. das Ausmaß einer kardialen Läsion bekannt sein oder überprüft werden, damit durch eine entsprechende Antibiotika-Prophylaxe eine bakterielle Endokarditis der hierfür erhöht anfälligen Kinder vermieden werden kann (92).

Symptome und Auswirkung der Calcium-Stoffwechselstörung im Rahmen des Syndroms der IHC bzw. des WBS

Als unabdingbare Voraussetzung für die Diagnose IHC fordern HOEVELS und STEPHAN (78) eine Erhöhung des Serum-Ca-Spiegels auf 12 mg% (=6 mval/l) und mehr.

BEUREN et al. (13) weisen jedoch darauf hin, daß bei den bis dahin publizierten Fällen der Ca-Spiegel meist an der Obergrenze des Normalbereichs oder im Normbereich lag, während die klinischen Symptome einer Hyperkalzämie eindeutig vorhanden waren.

Gleichzeitig werden normale Phosphatspiegel (anorganisches Phosphat) (63, 78), normale bis leicht verminderte Werte der alkalischen Phosphatase (63, 78) und eine leichte Hypercholesterinämie (63, 78, 79) im Serum gefunden. Neben einer Hypercalciurie wird eine positive Ca-Bilanz (78) angegeben. Die Hyperkalzämie ist nach dem zweiten Lebensjahr nur noch selten nachweisbar, da sie sich auch ohne Therapie spontan zurückbilden kann (2, 63, 79, 92).

In schweren Fällen werden metastatische Ca-Ablagerungen in Blutgefäßen (78, 96), im Gehirn und in den Bronchien (63), in der Niere (2, 81) und den Nebennieren sowie in der Milz (81 beobachtet.

Als Folge des erhöhten Ca-Spiegels tritt eine Osteosklerose auf, die vor allem an der Schädelbasis und an den Metaphysen der langen Röhrenknochen lokalisiert ist (51, 68, 78). Es kann zum vorzeitigen Nahtverschluß der Schädelnähte mit einer daraus resultierenden Mikrozephalie kommen (2, 13, 42, 51). Die Patienten sind meist minderwüchsig (15, 51, 79, 84). Das Knochenalter kann gegenüber dem Lebensalter sowohl erheblich akzeleriert (14, 21, 43, 52) als auch erheblich retardiert (13, 21) sein.

Im Rahmen des Syndroms der IHC kann eine Polyurie, eine Polydipsie, eine Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit (54, 63, 79) und ein Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum auf eine Nephrokalzinose (2, 13, 17, 79) hinweisen. FANCONI et al. (51) vermuten jedoch eine primäre Nephropathie, da das Ausmaß der Niereninsuffizienz nicht allein durch die Nephrokalzinose erklärt werden könne.

BEUREN et al. (13) bringen auch eine beidseitige Taubheit bei einer Patientin in Verbindung mit der Hyperkalzämie, da sich röntgenologisch Kalkschatten im Bereich des Labyrinths finden. Als Ursache der charakteristisch veränderten rauhen und heiseren Stimme (12, 43, 79, 84, 85, 146) bei Patienten mit dem Syndrom der IHC bzw. dem WBS wird eine Kalzifizierung der Stimmbänder (13) vermutet.

Wir konnten bei unseren Patienten trotz mehrfacher Bestimmungen des Serum-Calciums sowohl im ersten Lebensjahr als auch später niemals einen erhöhten Ca-Spiegel feststellen; das anorganische Phosphat war nur in einzelnen Fällen grenzwertig erhöht oder erniedrigt, während die alkalische Phosphatase immer im Normbereich lag.

Obwohl sich also bei keinem unserer Patienten laborchemisch eine Hyperkalzämie nachweisen ließ, konnten wir bei je drei der insgesamt 17 röntgenologisch untersuchten Patienten für die IHC typische Symptome wie praemature Nahtsynostosen oder Zeichen einer Hyperostose feststellen. Mehr als die Hälfte der Patienten wiesen eine Mikrozephalie auf.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ließ sich ein proportionierter Minderwuchs feststellen: sowohl die Körpergröße als auch das Körpergewicht und der Kopfumfang lagen in meist gleichem Ausmaß unter dem Durchschnitt Gleichaltriger (siehe auch Tabelle 5, 3.6.5).

Ca-Ablagerungen in Gefäßen oder inneren Organen ließen sich in unserem Krankengut weder autoptisch noch anhand von in zwei Fällen durch Probeexzision gewonnenen Venasaphena-Präparaten nachweisen.

Anzeichen einer Niereninsuffizienz oder ein gehäuftes Auftreten von Harnwegsinfekten (78) konnten wir bei

unseren Patienten nicht beobachten; eine manifeste Nephrolithiasis oder Nephrokalzinose (13) ist in unserem Krankengut ebenfalls nicht bekannt.

Bei der Hälfte unserer daraufhin untersuchten Patienten lag das Knochenalter um bis zu 80 % über dem Lebensalter, allerdings wurde auch bei vier Patienten eine Retardierung des Knochenalters um bis zu 54 % beobachtet. Auffällig war hier ein Überwiegen der Mädchen in der Gruppe des akzelerierten Skelettwachstums, dagegen ein Überwiegen der Jungen in der Gruppe der verzögerten Skelettreifung. Die akzelerierte Knochenreifung und die milde Form einer Pubertas praecox bei Mädchen sowie die Retardierung des Knochenalters und ein Kryptorchismus bei Jungen mit WBS (14) wird als Ausdruck einer komplexen hormonalen Stoffwechselstörung bzw. einer zentralnervösen Dysfunktion im Hypothalamo-Dienzephalon-Bereich betrachtet (21).

Anhand der Befunde der Hals-Nasen-Ohren-ärztlichen Untersuchung bei unseren Patienten konnten wir die Befunde bzw. Vermutungen von BEUREN et al. (13) zur Rolle des Calciums in der Pathogenese der typischen Stimmveränderungen und einer Hörschwäche im Rahmen des WBS nicht bestätigen:
Bei unseren Patienten fand sich weder eine Innenohrschwerhörigkeit noch eine Verkalkung der Stimmbänder, wobei ja auch in keinem Fall eine Hyperkalzämie bewiesen werden konnte. Bei allen Patienten ergab sich ein makroskopisch unauffälliger Befund der Stimmbänder; die funktionelle Bedeutung der nur in einem Fall mikrolaryngoskopisch diagnostizierten vermehrten Gefäßschlängelung im Bereich der Stimmlippen ist fraglich.

Neurologische und psychische Symptomatik

Bei der neurologischen Untersuchung findet man häufig einen deutlich verminderten Muskeltonus (5, 68, 79, 146) bei gesteigerten Reflexen (68, 78, 84, 146). Pathologische Befunde im EEG finden sich bei bis zu 31 % (146) der Patienten, während Krampfanfälle selten vorkommen (78, 146, 151). Wir konnten in unserem Krankengut bei sechs Patienten einmalige oder wiederholte Krampfanfälle beobachten; das EEG normalisierte sich jedoch bei allen diesen Kindern bis zum Alter von drei Jahren völlig.

Koordinationsstörungen (68, 84, 146) und eine verminderte Spontanmotorik traten nur in einzelnen Fällen auf, während bei der Hälfte unserer Patienten eine Verlangsamung der motorischen Entwicklung (43, 51, 79, 146, 152) zu beobachten war. Eine transitorische Facialis-Parese (34, 46, 54, 78, 136) sahen wir bei unseren Patienten nicht.

Die geistige Retardierung (2, 12, 13, 43, 78, 84, 92, 148), die beim Vollbild des Syndroms der IHC und des WBS als obligatorisch gilt, sowie die charakteristischen psychischen Merkmale wurden in einer Studie an sieben Kindern eingehend beschrieben (5), auf die Rolle des Calciums in der Ätiologie und Pathogenese der geistigen und psychischen Symptomatik des Syndroms der IHC wurde in einer weiteren Studie eingegangen (46).

Die Beobachtungen der ersten Studie (5) - ein besonders offenes und freundliches Wesen, große Zutraulichkeit, die bis zur Distanzlosigkeit reichen kann, dagegen Schwierigkeiten bei der Kontaktaufnahme zu anderen Kindern - stimmen weitgehend mit den unseren überein. Die ausgesprochene Redseligkeit (5), die durch eine geringere Behinderung der sprachlichen gegenüber den sonstigen geistigen Fähigkeiten (2, 148) entsteht, wird als

"cocktail party manner" bezeichnet (5). Sie kann dazu dienen, die gleichzeitig bestehende motorische Ungeschicklichkeit zu überspielen (5). Schwierigkeiten treten in psychologischen Tests besonders dann auf, wenn die Merkfähigkeit bezüglich Reihenfolgen (Buchstaben, Zahlen), die Rechts-Links-Distribution und das räumliche Orientierungsvermögen geprüft wird (4). Eine erhebliche Konzentrationsschwäche wirkt sich negativ auf die Testleistungen aus (5).

Eine Längsschnittuntersuchung der intellektuellen Fähigkeiten in einer Familie, in der zwei Töchter an der leichten bzw. der schweren Form der IHC leiden, ergab folgende Ergebnisse (46):
Die ältere Tochter, bei der trotz typischer Symptome im Säuglingsalter erst im Alter von 5 Jahren eine IHC diagnostiziert worden war, wies eine bleibende schwere geistige Behinderung und die oben erwähnten psychischen Merkmale auf. Da bei ihr nicht die typische Facies vorlag, wurde die Erkrankung bei ihr als die vernachlässigte Form der leichten IHC (100) betrachtet. Bei der jüngeren Schwester wurde im Alter von drei Monaten eine Hyperkalzämie festgestellt und diätetisch behandelt, worauf sich das Kind psychisch und physisch völlig normal entwickelte.

Eine Vitamin D-Belastung aller Familienmitglieder erzeugte bei der Mutter und der älteren Tochter einen signifikanten reversiblen Anstieg des Serum-Calcium-Spiegels auf erhöhte Werte und parallel dazu psychische Veränderungen im Sinne einer erhöhten Reizbarkeit, die sich deutlich von den sonstigen Persönlichkeitsmerkmalen unterschieden (46). Auch diese psychischen Veränderungen waren reversibel, d. h. sie verschwanden mit absinkendem Calcium-Spiegel.

Nach Ansicht der Autoren (46) unterstützen diese Beobachtungen die These einer Calcium-abhängigen Minderung

der intellektuellen Fähigkeiten, die bei persistierender Hyperkalzämie irreversibel sein kann. Dies entspräche auch der von ANTIA (2) vermuteten postnatalen Entstehung der geistigen Behinderung. Das Vorkommen der schweren (51), der leichten (100) und einer latenten Form der IHC in einer Familie (46) erhöht die Wahrscheinlichkeit der Annahme, daß es sich um eine identische Störung in unterschiedlicher Ausprägung handelt.

Mißbildungen

Zusätzlich zu den genannten charakteristischen Symptomen geht das WBS bzw. das Syndrom der IHC mit einer gegenüber der Normalbevölkerung erhöhten Zahl an unterschiedlichen körperlichen Mißbildungen einher (43):
Hier sind zunächst weitere Anomalien des Skelettsystems wie Skoliosen der BWS und LWS (43, 146, 148), Wirbelfehlbildungen (43), darunter Bogenschlußstörungen im Lenden- und Sakralwirbelbereich (eigene Fälle) zu nennen. Manche Patienten sind durch stark ausgeprägte Skoliosen, deren Operation und das Tragen eines Korsetts mehr belastet als durch den nur geringfügig ausgebildeten Herzfehler. Eine radio-ulnare Synostose, die ein- (eigener Fall) oder beidseitig (108) ausgebildet sein kann, schränkt die Beweglichkeit des Unterarms erheblich ein.

In einzelnen Fällen wurde eine Trichterbrust (80, 84, eigene Fälle), Anomalien des Fußes wie Senk-Spreiz-Füße (5, 84, 146, 148, eigene Fälle) oder Klumpfüße (43, 148) sowie Klinodaktylien (5, 84, 146, 148, eigene Fälle) und ein Hallux valgus (84,152) beschrieben, während angeborene Hüftdysplasien (43), die in unserem Krankengut bei ungefähr einem Drittel der Patienten auftraten, häufiger vorkommen. Der Anteil der Kinder, bei denen die angeborene Hüftdysplasie beidseitig auftrat, lag mit 8 von 11 Patienten deutlich über dem durchschnittlichen Anteil von 50 % (126) aller Patienten mit Hüftdysplasie.

Leisten- und Nabelhernien (43, 146, 148) treten im Vergleich zur Normalbevölkerung ebenfalls gehäuft auf. Als Vergleichszahl wird bei den Nabelhernien ein um den Faktor 3 erhöhtes Vorkommen genannt (43). Angeborene Nierenmißbildungen wie eine einseitige Nierenhypo- (22) oder Aplasie (eigener Fall), ein zweigeteiltes Nierenbecken (eigener Fall) oder eine einseitige Doppelniere (42, 127) kommen sporadisch vor.
Die schon im Zusammenhang mit den Störungen der Knochenreifung erwähnten Anomalien der sexuellen Entwicklung (Genitalhypoplasie und Kryptorchismus bei Jungen, Pubertas praecox bei Mädchen) werden von BEUREN et al. (13) im Sinne einer östrogenähnlichen Wirkung des Vitamin D, die im Tierexperiment (29) beobachtet werden konnte, gedeutet. In einer neueren Arbeit (65) über biochemische und klinische Aspekte des Vitamin D wird diese östrogenartige Wirkung nicht bestätigt. Bei unseren Patienten war zwar bei mehr als der Hälfte der Jungen ein Kryptorchismus und/oder eine Hypoplasie des äußeren Genitale zu beobachten, doch konnte bisher nur bei zwei der 16 Mädchen ein verfrühtes Einsetzen der Pubertät registriert werden, wobei allerdings 4 Mädchen noch nicht 8 Jahre alt sind.

Wie schon bei der extrakardialen Symptomatik wird bezüglich der kardialen Symptome beim Syndrom der IHC und dem Syndrom der SVAS über identische Befunde wie SVAS (17), periphere Pulmonalstenosen (20, 68), eine isolierte oder kombinierte Hypoplasie der Aorta und der A. pulmonalis (13) sowie zusätzliche intrakardiale Anomalien (42) berichtet, doch variieren die Angaben der einzelnen Autoren über den Zeitpunkt des ersten Auftretens der Symptome und deren zeitliche Beziehung zum Auftreten der Hyperkalzämie stark.

Einige Patienten weisen schon zum Zeitpunkt der Geburt ein systolisches Herzgeräusch, meist am linken oberen Sternalrand (63) auf, das erst mit einer Latenz von sechs

Monaten (63) von einem Anstieg des Serum-Ca-Spiegels gefolgt wird, der allerdings in vielen Fällen auch ganz ausbleiben kann. Bei Patienten mit deutlichen Zeichen einer IHC im fünften bis siebten Lebensmonat wird das Herzgeräusch zu diesem Zeitpunkt festgestellt (63).

Bei einer weiteren Gruppe von Patienten wird erst im Kleinkind- und Schulalter erstmals ein Herzgeräusch bei normalem Serum-Ca-Spiegel bemerkt und die oben angegebenen Anomalien diagnostiziert (16, 134, 148, eigene Fälle). Dabei können retrospektiv bei einem Teil dieser Patienten klinische Symptome einer Hyperkalzämie im ersten Lebensjahr (schlechte Gewichtszunahme, Erbrechen, Obstipation, Mißlaunigkeit) (63) festgestellt werden, die übrigen Patienten weisen jedoch eine in dieser Hinsicht unauffällige Anamnese auf (2, 64).

Auch in neueren Arbeiten wird weder eine eindeutige Abgrenzung des Syndroms der SVAS zum Syndrom der IHC vorgenommen noch die Übereinstimmung der beiden Krankheitsbilder zweifelsfrei bestätigt (71, 84).

4.5) DIE ÄTIOLOGIE DES SYNDROMS:

4.5.1) Zur Rolle des Vitamin D
Physiologische Wirkung und Metabolismus von Vitamin D

Die im Körper vorhandene Menge an Vitamin D setzt sich aus dem in der Nahrung enthaltenen und im Dünndarm resorbierten Anteil sowie aus im Körper synthetisiertem Vitamin zusammen: Das in der Haut unter UV-Bestrahlung aus einer Vorstufe des Cholesterin-Stoffwechsels entstehende Cholecalciferol wird in der Leber und der Niere zur vollwirksamen Form (1,25-$(OH)_2$-Cholecalciferol = 1,25-DHCC) hydroxyliert.

Vitamin D_3 wird heute zu den Hormonen gerechnet (37, 65), da es - ausreichende UV-Bestrahlung vorausgesetzt - vom Körper selbst in ausreichender Menge synthetisiert wird, eine Steroidstruktur aufweist und in einen Regelkreis zur Aufrechterhaltung der Calcium-Homöostase eingegliedert ist. Über den Abbau des Moleküls ist nichts bekannt (23).

Ätiologische und pathogenetische Bedeutung des Vitamin D bei Williams-Beuren-Syndrom

Die Ätiologie des WBS ist bis heute noch nicht aufgeklärt, doch wird ein Bezug der Erkrankung zu einer gestörten Ca-Homöostase bzw. einer Störung des Vitamin D-Stoffwechsels allgemein anerkannt (15, 80, 92, 108, 146). Offen bleibt die Frage, ob eine eventuell unerkannt abgelaufene Hyperkalzämie oder die unmittelbare Wirkung des Vitamin D selbst den pathogenetisch wirksamen Faktor darstellt (63, 141), oder ob es sich bei diesem Stoffwechseldefekt um ein Symptom unter vielen im Rahmen eines genetisch determinierten Krankheitsbildes (2, 92) handelt. Die histologische Ähnlichkeit der Gefäßveränderungen bei der sporadischen, der familiären und der hyperkalzämischen SVAS und das kontinuierliche Spektrum der Erkrankung, das von Mikrosymptomen bis zum voll ausgeprägten Syndrom (15, 71) reicht, lassen auf eine gemeinsame Ursache schließen (2, 15).

Zur Natur und Pathogenese des Stoffwechseldefekts existieren folgende Theorien:
Ein einfacher Kausalzusammenhang zwischen dem WBS und einer exzessiven Vitamin-D-Zufuhr erscheint unwahrscheinlich (2, 15), da die Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Patienten keine exzessiven Dosen von Vitamin D oder zumindest nicht mehr Vitamin D als gleichaltrige gesunde Kinder erhalten haben.

Auf die Problematik der in den Fünfziger- und Sechzigerjahren üblichen Stoßprophylaxe der Rachitis wird später noch ausführlich eingegangen.
Bei einem Großteil der Patienten mit WBS ließ sich allerdings trotz der entsprechenden klinischen Symptomatik (Erbrechen, Obstipation, Gedeihstörungen, Mißlaunigkeit) laborchemisch nie eine Hyperkalzämie nachweisen (15, 77, 84, 146, eigene Fälle); bei anderen Patienten konnten retrospektiv auch klinisch keine Zeichen einer Hyperkalzämie im ersten Lebensjahr nachgewiesen werden (2, 63, 77).

Die vermutete Stoffwechselanomalie könnte aus einer individuellen Überempfindlichkeit gegenüber Vitamin D (2, 13, 54, 63, 78, 141) bestehen. TAUSSIG (141) führt aus, daß die betroffenen Kinder auf eine Vitamin-D-Gabe mit einem höheren Anstieg und einer längeren Persistenz des erhöhten Vitamin D-Spiegels reagieren. Innerhalb des Spektrums der Vitamin-D-Empfindlichkeit des Menschen bilde möglicherweise die normale Reaktion die Mitte zwischen dem Extrem der IHC einerseits und der Vitamin-D-resistenten Rachitis andererseits (141, 121).

Der starke Anstieg und die Persistenz der Vitamin D-Erhöhung können durch einen defekten bzw. verzögerten Abbau des Vitamin D_3 (56), durch die Bildung eines toxischen Metaboliten des Cholesterin-Stoffwechsels mit Vitamin-D-ähnlicher Aktivität (54, 58, 128) oder allgemeiner gefaßt durch einen "inborn error of metabolism" (13, 63, 106, 128) zustandekommen.

Belastungstests mit Vitamin D und anschließender Bestimmung des Ca bzw. der Vitamin D-Aktivität i. S. erbrachten widersprüchliche Ergebnisse:
Bei Patienten mit leichter IHC zeigte sich bei Verabreichung exzessiver Dosen von Vitamin D, z. B. 100 000 i.E./die für eine Woche (58) oder 10 000 i.E./die für 12 Tage

(18) ein Anstieg des Serum-Ca und die typischen klinischen Zeichen der Hyperkalzämie, während andere Autoren bei Gabe von 6000 - 70 000 i.E. Vitamin D/die weder eine Hyperkalzämie noch deren klinische Symptome beobachteten (64). CUTHBERTSON (33) fand nach Vitamin D-Belastung eine bis zu 25 Tage nach Absetzen der Vitamin-Zufuhr andauernde Hyperkalzämie.

Eine zunächst vermutete intrauterine Vitamin D-Intoxikation des Kindes durch Einnahme hoher Vitamin D-Dosen der Mutter in der Schwangerschaft konnte von keinem Autor anamnestisch bestätigt werden (2, 16, 53, 64, 77). Auch die bei ungefähr einem Drittel der Mütter unserer Patienten in der Schwangerschaft dokumentierte Einnahme von Ca oder Vitamin D kann in keinem Fall als exzessiv bezeichnet werden. Experimentell konnten jedoch durch Gabe hoher Vitamin D-Dosen an tragende Kaninchen die typischen kardiovaskulären Veränderungen, darunter eine dem Befund beim Menschen vergleichbare SVAS (15, 67), pPSt (15) und die charakteristischen Merkmale an Zähnen und Skelettsystem (66) bei den Jungtieren erzeugt werden. Der Anstieg der Vitamin D-Aktivität im Serum der Nachkommen auf das Neunfache bewies die Placentagängigkeit des Vitamin D (67).

Wenn dem Vitamin D auch bei mengenmäßig geringer oder fehlender Einnahme durch die Mutter in der Schwangerschaft eine Rolle in der Pathogenese des Syndroms der IHC bzw. der SVAS zukommen soll, so läßt sich dies durch eine transplazentare Übertragung des Vitamins auf den hypersensiblen Feten oder durch eine für den Feten schädliche Reaktion der hypersensiblen Mutter auf eine Vitamin D-Gabe in der Schwangerschaft erklären (64).

Ein weiteres Resultat der Tierexperimente war eine gesteigerte Vitamin D-Empfindlichkeit der Jungtiere, deren

Mütter mit hohen Dosen des Vitamins behandelt worden waren, und die auf die Gabe geringer Dosen Vitamin D nach der Geburt mit ausgeprägten toxischen Gefäßschäden reagierten (67), die sonst nur bei schweren Intoxikationen in Form der typischen Mediaveränderungen mit Zerstörung der Struktur der elastischen Fasern und Ca-Ablagerungen in einzelnen Fällen (28, 49) beobachtet werden.

Diese Beobachtungen ähneln dem von SELYE (139) als "Calciphylaxie" bezeichneten Phänomen: Der Begriff beschreibt den Zustand einer Hypersensibilität nach Gabe von Vitamin D oder Dihydrotachysterin als sensibilisierende Substanz, in dem durch die Verabreichung eines sogenannten "Provokators" (z. B. Fe oder Vitamin D) ausgeprägte Kalzifizierungsprozesse in verschiedenen Organen ausgelöst werden können.

Eine toxische Vitamin D-Konzentration im kindlichen Gewebe (2), eine exzessive Mineralisierung des kindlichen Skeletts in utero bzw. eine praenatal induzierte Störung des Ca-Stoffwechsels (2) können nach der Geburt bei Einnahme subtoxischer Dosen von Vitamin D oder allein nach Milchzufuhr die Symptomatik des Syndrom der SVAS auslösen (2).

Die Tierexperimente sind sicher nicht unmittelbar auf den Menschen übertragbar, weisen jedoch auf ein intrauterin induziertes Krankheitsbild hin (2, 15).

Erwähnt werden soll hier noch ein unfreiwilliges "Experiment" zur Vitamin D-Belastung in der Frühschwangerschaft (57). Die Mutter eines Kindes mit der schweren Form der IHC berichtete 18 Tage nach Beginn eines Belastungstests mit 10 000 i.E. Vitamin D/Tag, daß sie schwanger sei. Nach dem sofortigen Absetzen des Präparats und einer komplikationslosen Schwangerschaft wurde

- trotz Vitamin-D-Gabe vom 23. bis zum 31. Schwangerschaftstag - ein gesundes Kind geboren, das auch später keine Hyperkalzämie entwickelte (57).

Die Rolle der Rachitisprophylaxe in der Pathogenese des Williams-Beuren-Syndroms

Schon MAI (105), JOPPICH (85) und KOSSEL (93) hatten, um nur einige Arbeiten herauszugreifen, die Gefahren der Stoßtherapie im Rahmen der Rachitisprophylaxe aufgezeigt. Im Tierversuch war nachgewiesen worden (78, 86, 105), daß eine bestimmte Vitamin D-Dosis bei einmaliger Gabe eine wesentlich stärkere toxische Wirkung hat als bei protrahierter Verabreichung.

Mehr als die Hälfte unserer Patienten, bei denen Angaben zur Rachitisprophylaxe vorliegen, erhielten 2 - 6 Vigantolstöße à 5 mg bzw. 200 000 i.E. Vitamin D_3, der größere Teil dieser Gruppe noch eine zusätzliche kontinuierliche Prophylaxe. Die ausschließliche kontinuierliche Verabreichung von Vitamin D konnte sich nur sehr langsam durchsetzen; zwei unserer Patienten, die im August 1973 bzw. im August 1975 geboren wurden, erhielten noch einen bzw. mehrere Vigantolstöße.

Angesichts der hohen Zahl von Kindern, die seit der Einführung der Rachitisprophylaxe um 1930 (15) eine Stoßprophylaxe erhalten haben, ist die Zahl derer, die mit Intoxikationserscheinungen reagierten oder das Syndrom der SVAS bzw. der IHC entwickelten, erstaunlich gering. Schätzungen zur Inzidenz der IHC geben eine Häufigkeit von einer Erkrankung auf 120 000 Geburten (63) bzw. 1 : 150 000 (42) an. Der exogenen Vitamin D_3-Zufuhr kommt demnach im Rahmen des Williams-Beuren-Syndroms höchstens eine auslösende oder verschlimmernde Wirkung bei bereits vorher bestehender Überempfindlichkeit, mit

größter Wahrscheinlichkeit jedoch keine kausale Rolle in der Pathogenese der Erkrankung zu.

4.5.2) Genetische Aspekte

Für die isolierte Form der SVAS wurde seit 1961 (151) wiederholt über ein familiär gehäuftes Auftreten (48, 84, 87, 97, 102, 108, 114, 138) berichtet, und bei einem Großteil der Patienten ließ sich ein autosomal-dominanter Erbgang nachweisen (48, 102, 114). Das Auftreten sporadischer Fälle von isolierter SVAS (82, 108) läßt sich unter anderem durch die bei autosomal-dominant erblichen Erkrankungen typische herabgesetzte Penetranz (71, 82) erklären.

Im Gegensatz dazu wurde das Williams-Beuren-Syndrom zunächst als eigenständiges Krankheitsbild mit ausschließlich sporadischem Vorkommen (82, 114) angesehen, später wurde jedoch auch hier über ein familiär gehäuftes Vorkommen berichtet: Betroffen waren Geschwister (2, 15, 97, 115), ein Vater und dessen Sohn und Tochter (112), eine Mutter mit zweieiigen Zwillingen (32), einer von zweieiigen Zwillingen (118), eineiige Zwillinge (150) sowie Kusinen (72, 147).

Bei keinem unserer Patienten war ein weiterer Fall von WBS in der Familie zu diagnostizieren; einen Hinweis auf das Syndrom in geringer Ausprägung bieten eventuell die auffällige Facies jeweils eines Elternteils bei zwei Patienten sowie nicht näher abgeklärte Aortenklappenfehler der Mutter bzw. des Onkels bei zwei weiteren Patienten. Plötzliche Todesfälle im Kindesalter in der Verwandtschaft, die SCHMIDT et al. (138) als mögliches Zeichen eines kindlichen Myokardinfarkt werten, traten in den Familien von vier Patienten auf, wobei in allen vier Fällen die Ursache unklar blieb.

Die Häufigkeit des Williams-Beuren-Syndroms beträgt nach einer groben Schätzung (82) ungefähr $0{,}73.10^{-4}$. Vereinzelt wurde über ein Überwiegen des männlichen Geschlechts (96) berichtet. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts in einem großen Patientenkollektiv der Universitätskinderklinik Göttingen (146) sowie in unserem Krankengut (siehe 2.1) erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant.

Nachdem in mehreren Familien sowohl die isolierte Form der SVAS als auch das voll ausgeprägte Syndrom sowie Übergangsformen beobachtet werden konnten (2, 15, 31, 72, 115), wurde ein gemeinsamer genetischer Basisdefekt vermutet (15, 71, 108), der entweder aus einem Enzymdefekt ("inborn error of metabolism") mit einer daraus resultierenden Hyperkalzämie besteht, oder der eine SVAS und weitere arterielle Stenosen induziert (108). Das häufige Auftreten sporadischer Formen des WBS könnte darauf zurückzuführen sein, daß wegen der Annahme einer sporadischen Erkrankung nicht systematisch nach weiteren Fällen in der Familie gesucht wurde, so daß pseudosporadische Fälle entstehen (71).

Der genetische Defekt könnte aus einer Chromosomenaberration bestehen, die jedoch bis jetzt nur in einem einzigen Fall in Form einer Mosaikbildung (46/47) durch ein überzähliges Chromosom der F-Gruppe (19. und 20. Chromosom) beschrieben wurde (114). Alle übrigen Chromosomenanalysen (12, 22, 32, 44, 82, 99) erbrachten stets normale Befunde.

Für eine weitere Erklärungsmöglichkeit, die Mutation eines einzelnen Gens (82, 108), spräche ein relativ hohes Lebensalter der Eltern bei der Geburt des Patienten oder eine mit dem Alter der Eltern korrelierte Stellung der Merkmalsträger in der Geschwisterfolge. JÖRGENSEN und BEUREN (82) fanden in ihrem Krankengut die Merkmalsträger häufiger unter den später geborenen Geschwistern

einer Familie als unter den früher geborenen. In unserem Krankengut konnten wir diese Beobachtung nicht bestätigen; von 25 Patienten waren 17 Patienten das erste oder zweite Kind der Eltern und nur 7 Patienten an dritter oder vierter Stelle in der Geschwisterreihe. Ein Mädchen wurde als 10. Kind nach neun gesunden Geschwistern geboren.
Auch bezüglich des Alters der Eltern konnten wir keine Verschiebung zum höheren Alter im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt feststellen (siehe 3.10.1).

Das gehäufte Vorkommen von Blutsverwandten unter den Eltern von Patienten mit WBS, das auf eine rezessive Vererbung hinwiese, konnte nicht bestätigt werden (82), ebenso eine erhöhte Häufigkeit von Fehl- oder Todgeburten als Folge eines Letalfaktors bei rezessiver Vererbung (82). Der Geburt unserer Patienten gingen in vier von 37 Fällen eine bzw. zwei Fehlgeburten unbekannter Ursache voraus. Dieser Anteil liegt im Rahmen der für Spontanaborte angegebenen Häufigkeit von ca. 10 % der Schwangerschaften (109).

Die Mitbeteiligung exogener Faktoren wird meist abgelehnt (32, 82, 108, 118, 150). Einige Autoren weisen jedoch auf Vitamin D-induzierte, tierexperimentell bestätigte Gefäßläsionen (13, 28, 67) oder eine virale Beteiligung in der Pathogenese des Syndroms der SVAS (143, 144) hin.

Erwähnenswert erscheint die Tatsache, daß das WBS nicht nur bei Angehörigen der weissen Rasse, sondern auch bei Schwarzen (94) und Asiaten (76) vorkommt.

Insgesamt erscheint - auch anhand der Beobachtungen in unserem Krankengut - eine autosomal-dominante Vererbung mit verminderter Penetranz (32, 71, 72, 82, 112) oder eine spontane Mutation eines einzelnen Gens (108) am wahrscheinlichsten.

In der Praxis ergibt sich für die genetische Beratung aus der Stellung der Diagnose WBS die Notwendigkeit einer exakten Familienanamnese, die auch die gezielte Suche nach Mikrosymptomen bei den Angehörigen einschließen sollte. Findet sich ein weiterer Fall in der Familie, so beträgt das Wiederholungsrisiko unter der Annahme eines autosomal-dominanten Ergangs 50 %, wobei allerdings nichts über die mögliche Ausprägung des Syndroms ausgesagt werden kann (71).

4.5.3) Das Williams-Beuren-Syndrom als Folge einer intrauterinen Infektion mit Rubeola- oder anderen Viren

Das Auftreten des SVAS-Syndroms bzw. einzelner seiner Symptome in Verbindung mit einer Röteln-Embryopathie wurde mehrfach beobachtet (59, 131, 138, 143, 144). VINCE (144) betont die Übereinstimmung der beiden Krankheitsbilder in einigen Symptomen:
So wurden z. B. ein niedriges Geburtsgewicht (25, 131), eine SVAS (143, 144), periphere Pulmonalstenosen (131, 143), multiple arterielle Stenosen (25, 59) sowie das gehäufte Auftreten zusätzlicher angeborener intrakardialer Läsionen (einschließlich PDA und IStA) (25, 131) auch im Rahmen des Röteln-Embryopathie-Syndroms beschrieben. Die Ähnlichkeit der histologisch nachweisbaren Veränderungen in der Aorta, der A. pulmonalis und der großen Arterien bei den beiden Krankheitsbildern wird besonders hervorgehoben (138, 143).

Das Kind einer Mutter, die vier Tage vor der letzten Menstruation an Röteln erkrankt war, wies neben einer beidseitigen Katarakt und Mikrophthalmie eine SVAS, eine bikuspidale Aortenklappe bei valvulärer Aortenstenose, valvuläre und periphere Pulmonalstenosen sowie eine subendotheliale Myokardfibrose auf (144).

Als Ursache der Phänokopie des Syndroms der SVAS wird eine vom Rubeola-Virus hervorgerufene Chromosomen-Aberration in der Keimzelle angenommen (144).

VARGHESE et al. (143) führen dagegen die Gefäßläsionen, die sich auch erst postnatal entwickeln können (59), auf den Einfluß der hämodynamischen Belastung der Gefäßwände zurück, die durch das Virus vorgeschädigt wurden.

4.5.4) Andere Ursachen

Auch im Rahmen eines Marfan-Syndroms (24, 38, 123) wurde eine SVAS mehrfach beschrieben. Darüberhinaus wurde eine dem Marfan-Syndrom ähnliche generalisierte Bindegewebserkrankung als Ursache des Syndroms der SVAS für möglich gehalten (22, 149). Einzelne Autoren brachten das WBS in Verbindung mit dem Pfaundler-Hurler-Syndrom (42, 50) und einer Thalidomid-Embryopathie (71).

4.6) DIE PROGNOSE DER ERKRANKUNG:

Die Prognose wird zunächst von der Schwere der kardialen Symptomatik, vor allem der SVAS, bestimmt. Unter den Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom zeigt sich jedoch insgesamt eine Verteilung der verschiedenen Schweregrade zugunsten einer geringeren Ausprägung. Auch bei unseren Patienten wurde nur in 9 von 37 Fällen die Operationsindikation gestellt, wobei bei 4 Patienten eine SVAS, bei 5 Patienten andere Vitien operiert wurden. Aus der Beobachtung des Krankheitsverlaufs bei unseren nichtoperierten Patienten ergibt sich, daß in dieser Gruppe, die drei Viertel unserer Patienten umfaßt, die kardiale Symptomatik keine Progredienz zeigt.

Die allgemein wenig ausgeprägten oder fehlenden subjektiven Beschwerden von Seiten des Herzens sind der Schwere der kardialen Vitien nicht proportional. So treten bei Patienten mit erhöhtem linksventrikulärem Druck, bei denen die Operationsindikation gestellt wurde, subjektive Beschwerden wie Dyspnoe oder rasche Ermüdung bei körperlicher Belastung sowie pathologische EKG- und Röntgen-Befunde zwar häufiger als bei Patienten mit normalem Ventrikeldruck, aber durchaus nicht obligatorisch auf (siehe auch Tabelle 8 und 9, S. 50 - 52). So wiesen zwei Jungen im Alter von 5 bzw. 14 Jahren zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung, die in beiden Fällen einen linksventrikulären Druck von 180 mm Hg ergab, neben einem systolischen Geräusch zwar Hypertrophiezeichen und Repolarisationsstörungen im EKG auf, waren jedoch sonst klinisch völlig unauffällig.

Angesichts dieser Befunde sollte die Indikation zur invasiven Herzdiagnostik bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom verhältnismäßig großzügig gestellt werden, um rechtzeitig eine operative Therapie durchführen zu können. Bei der überwiegenden Mehrzahl unserer operierten Patienten wurde die Operation vor dem Schulalter (zwischen dem 3.und 6. Lebensjahr) durchgeführt; nur bei 2 Patienten erforderte erst eine Rekatheterisierung im Alter von 15 Jahren ein operatives Vorgehen.

Bevor die Möglichkeit zur chirurgischen Korrektur der SVAS bestand, starben die Patienten mit hochgradiger SVAS im Alter zwischen 30 und 50 Jahren infolge einer Herzinsuffizienz oder nach multiplen, von einer Endokarditis ausgehenden Embolien (80, 96, 103) oder nach Herzinfarkt (122).

Da sich die operative Therapie der SVAS in vielen Fällen als schwieriger und weniger effektiv erweist als bei subvalvulären und valvulären Aortenstenosen, sollten an

die Operatons-Indikation bei SVAS strenge Maßstäbe gelegt werden (117). Der Erfolg der Operation wird in erster Linie durch die Länge des stenotischenAortenabschnitts sowie durch die Einbeziehung der Aortenklappe und der Koronarien in die Läsion bestimmt.

Die bei Einführung der chirurgischen Korrektur in den Sechzigerjahren noch relativ hohe OP-Letalität der SVAS von 33 % (122) in einer Gruppe von Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Stenosierung konnte durch verbesserte praeoperative Lokalisationsdiagnostik und differenzierte Korrekturmethoden gesenkt werden:
In zwei 1976 (145) und 1977 (39) veröffentlichten Arbeiten wird über die operative Korrektur der SVAS in insgesamt 16 Fällen berichtet, wobei alle 16 Patienten überleben und 14 Patienten postoperativ asymptomatisch sind. Bei zwei der insgesamt acht operierten Patienten in unserem Krankengut, die am OP-Tag verstarben, lag in einem Fall eine diffuse SVAS vor, die zweite Patientin starb nach der Totalkorrektur eines M. Fallot.

Insgesamt erscheint jedoch die Prognose quoad vitam vor allem bei Patienten mit gering ausgeprägter kardialer Symptomatik gut. Im Vordergrund steht bei dieser Gruppe, der die Mehrheit aller Syndrom-Patienten angehört, die große soziale Problematik, die die geistige Behinderung mit sich bringt: Schwierigkeiten ergeben sich beim Schulbesuch, bei der Suche nach einer Arbeits- oder Ausbildungsstelle - sofern eine Ausbildung überhaupt möglich erscheint - und im Erwachsenenalter bei der Gestaltung des Lebens in andauernder Abhängigkeit vom Elternhaus oder einer entsprechenden Einrichtung, da Selbständigkeit meist nur zu einem geringen Grad erreicht wird.

5) ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen Januar 1967 und Januar 1982 wurde an der kardiologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Tübingen bei 37 Patienten die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom gestellt. In einer retrospektiven Studie wird die kardiale und extrakardiale Symptomatik des Syndroms erfaßt, das mit multiplen Mißbildungen an Herz, Gefäßen, Augen, Skelettsystem, Zahn- und Kieferanomalien, einer charakteristischen Facies ("elfin face") sowie meist mit einer geistigen Behinderung einhergeht.

Die am häufigsten, wenn auch nicht obligat vorkommende kardiale Anomalie ist die supravalvuläre Aortenstenose, nach der das Syndrom auch benannt wurde (Syndrom der supravalvulären Aortenstenose). Ein weiteres charakteristisches Symptom der Erkrankung bilden periphere Pulmonalstenosen, während weitere kardiovaskuläre Anomalien wie Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte und Stenosen der Herzklappen zwar im Vergleich zur Normalbevölkerung gehäuft vorkommen, jedoch für das Syndrom nicht spezifisch sind. Nur bei einer Minderheit von 9 der 37 Patienten unseres Krankenguts machten ausgeprägte kardiale Läsionen meist im Vorschulalter eine operative Korrektur erforderlich, bei den übrigen Patienten zeigte die geringfügig ausgeprägte kardiale Symptomatik während des Beobachtungszeitraums keine Progredienz. Bei der Mehrzahl der Patienten stellt dagegen die geistige Behinderung bei Intelligenzquotienten zwischen 40 und 80 (nach Wechsler) sowie in einzelnen Fällen schwere Skoliosen im Brust- und Lendenwirbelsäulenbereich eine größere Belastung dar.

Bei einem Teil der Patienten konnte im Rahmen einer Kontrolluntersuchung ein HNO- und augenärztlicher sowie ein kieferorthopädischer Befund unter Berücksichtigung der charakteristischen Symptomatik des Syndroms erhoben werden:

Die HNO-ärztliche Untersuchung konnte das gesuchte morphologische Korrelat der typischen heiseren, metallisch klingenden Stimme nicht erbringen; der augenärztliche Befund bei insgesamt 24 Patienten ergab bei der Hälfte der Untersuchten einen Strabismus und bei 14 Patienten eine Tortuositas der Retinagefäße. Bei allen 22 kieferorthopädisch untersuchten Patienten fand man die Syndromspezifischen Zahn- und Kieferanomalien (fehlende Zahnanlagen, Schmelzhypoplasie, Mikrodontie, anomale Kronenform des einzelnen Zahns und Bißanomalien) in unterschiedlicher Ausprägung.

Die Prognose der Erkrankung hängt weitgehend von der Schwere der kardialen Symptomatik ab und ist deshalb bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten quoad vitam als gut zu bezeichnen. Die Operabilität sowie das Vorgehen bei der operativen Korrektur der SVAS ist von der Ausdehnung des stenosierten Bereichs abhängig. Die Operationsletalität bei Korrektur der SVAS konnte in den vergangenen 20 Jahren - unter anderem wegen der verbesserten praeoperativen Diagnostik zur Lokalisation der Stenose - stark verringert werden, liegt jedoch immer noch über der Operationsletalität bei der Korrektur von subvalvulären und valvulären Aortenstenosen.

Plötzliche Todesfälle kommen in Einzelfällen überwiegend bei Patienten mit ausgeprägter kardialer Symptomatik in jedem Lebensalter vor und sind im Kindesalter meist auf ventrikuläre Arhythmien, im höheren Lebensalter auf die Folgen der linksventrikulären Hypertonie oder einer bakteriellen Endokarditis zurückzuführen.

Zur Ätiologie des Syndroms existieren folgende Hypothesen: Einerseits wird eine genetisch determinierte Erkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang bei verminderter Penetranz angenommen; andererseits wird dem Vitamin D eine

Rolle als pathogenetisch wirksamer Faktor bei einer vorbestehenden genetisch fixierten Überempfindlichkeit gegen Vitamin D zugeordnet. Eine weitere Hypothese betrachtet das Williams-Beuren-Syndrom als Folge einer viralen intrauterinen Infektion. Anhand der anamnestischen Erhebungen und der Befunde in unserem Krankengut erscheint eine Kombination der beiden ersten Hypothesen, eine Störung des Vitamin D- und Calcium-Stoffwechsels, wahrscheinlich, die den oben angegebenen Erbgang aufweist. Die Auslösung oder Verschlimmerung der Erkrankung durch exogene Zufuhr von Vitamin D, auch schon in geringen, wie den für die Rachitis-Prophylaxe verwendeten Mengen, erscheint möglich.

6) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) Antia, U.A., Rowe, R.D., Ottesen, O.E., Levin, S., Cooke, R.E.
Pathogenesis of the supravalvular aortic stenosis syndrome in children
Circulation (Suppl. 2) 32 (1965) 44

2) Antia, U.A., Rowe, R.D., Ottesen, O.E., Levin, S., Cooke, R.E.
Pathogenesis of the supravalvular aortic stenosis syndrome
J. Pediatr. 71 (1967) 431-441

3) Apitz, J., Schüle, G., Glöbl, H.
Über das Syndrom der supravalvulären Aortenstenose
Vortrag auf der Süddeutschen Kinderärzte-Tagung in Nürnberg, 6. - 7. 4. 1968

4) Archer, R.S.
Note on a congenital band across the origin of the aorta
Dublin J.M.Sc. 65 (1878) 405

5) Arnim, G. von, Engel, P.
Mental retardation related to hypercalcemia
Devel. Med. Child. Neurol. 6 (1964) 366-377

6) Bachmann, D., Dressler, F., Schmutzler, H.
Supravalvuläre Aortenstenose mit primärer Aortenhypoplasie und Koronararterienanomalie
Fortschr. Röntgenstr. 100 (1964) 460-464

7) Bachmann K.D., Ewerbeck, H., Joppich, G., Kleinauer, E., Rossi E., Stalder, G.R. (Hrsg.)
Pädiatrie in Praxis und Klinik, Band I
Stuttgart, Thieme 1978

8) Barr, D.G.D., Forfar, J.O.
Oral Calcium loading-test in infancy, with particular reference to idiopathic hypercalcemia
Brit. Med. J. I (1969) 447-480

9) Beuren, A.J., Apitz, J., Harmjanz, D.
Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance
Circulation 26 (1962) 1235-1240

10) Beuren, A.J., Apitz, J., Koncz, J.
Die Diagnose und Beurteilung der verschiedenen Formen der supravalvulären Aortenstenose
Zeitschr. f. Kreislaufforschung 51 (1962) 829-838

11) Beuren, A.J., Apitz, J.
Left ventricular angiocardiography by transseptal puncture of the left atrium
Circulation 28 (1963) 209-220

12) Beuren, A.J., Schulze, C., Eberle, P., Harmjanz, D., Apitz, J.
The syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance
Am. J. Cardiology 134 (1964) 471-483

13) Beuren, A.J., Apitz, J., Stoermer, J., Kaiser, B., Schlange, H., Berg, W. von, Joergensen, G.
Vitamin-D-hyperkalzämische Herz- und Gefäßerkrankung
Monatsschr. Kinderheilkd. 114 (1966) 457-470

14) Beuren, A.J.
Vitamin D und supravalvuläre Aortenstenose
Neue klinische und experimentelle Ergebnisse
Vortrag auf der Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Hannover, 21.-23.3.1969

15) Beuren, A.J.
Supravalvular aortic stenosis: a complex syndrome with and without mental retardation
Birth Defects 8 (1972) 45-56

16) Black, J.A., Carter, R.E.
Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcemia
Lancet (Oct. 1963) 745-749

17) Black, J.A., Butler, N.R., Schlesinger, B.E.
Aortic stenosis and hypercalcemia
Lancet 2 (1965) 546

18) Bonham-Carter, R.E., Dent, C.E., Fowler, D.I., Harper, C.M.
Calcium metabolism in idiopathic hypercalcemia of infancy
Arch. Dis. Child. 30 (1955) 399-407

19) Bonham-Carter, R.E., Sutcliffe, J.
A syndrome of multiple arterial stenosis, in association with severe form of idiopathic hypercalcemia of infancy
Arch. Dis. Child. 39 (1964) 418-419

20) Bourassa, M.G., Campeau, L.
Combined supravalvular aortic und pulmonic stenosis
Circulation 28 (1963) 572-581

21) Braune, T.
Handskelettuntersuchungen bei Kindern mit supravalvulärer Aortenstenose
Med. Diss. Göttingen 1969

22) Buchs, S., Wyler, F.
Supravalvuläre Aortenstenosen als Einzelanomalie sowie als Bestandteil eines Syndroms bei debilen Dysplastikern
Cardiologia 45 (1963) 121-138

23) Buddecke, E.
Grundriß der Biochemie, 6. Aufl.
Berlin: W. de Gruyter 1980, S. 410

24) Burry, A.F.
Supra-aortic stenosis associated with Marfan's syndrome
Brit. Heart J. 20 (1958) 143-146

25) Campbell, M.
Place of maternal rubella in the etiology of congenital heart disease
Brit. Med. J. I (1961) 691-700

26) Chantler, C., Hywel Davies, D., Joseph, M.C.
Cardiovascular and other associations of infantile hypercalcemia
Guy's Hosp. Rep. 115 (1966) 221-241

27) Cheu, S., Fiese, M.J., Hatayama, E.
Supra-aortic stenosis (congenital, supra-aortic valvular, stenosing membrane on the aortic cusps)
Amer. J. Clin. Path. 28 (1957) 293-300

28) Coleman, E.N.
Infantile hypercalcemia and cardiovascular lesions: evidence, hypothesis and speculation
Arch. Dis. Child. 40 (1965) 535-540

29) Cook, J.W., Dodds, E.C., Hewett, C.L., Lawson, W.
The oestrogenic activity of some condensed-ring compounds in relation to their biological activities
Proc. Roy. Soc. B 114 (1934) 272-286

30) Copperman, I.J., Low, S.
Supravalvular aortic stenosis syndrome with stenosis of all aortic arch branches
Thorax 30 (1975) 481-484

31) Cornell, P.W., Elkins, R.C., Criley, J.M., Saciston, D.S.
Supravalvular aortic stenosis
J. Thor. Card. Surg. 51 (1966) 482-492

32) Cortada, X., Taysi, K., Hartmann, A.F.
Familial Williams syndrome
Clin. Genet. 18 (1980) 173-176

33) Cuthbertson, W.F.J.
The vitamin D activity of plasma of children with idiopathic hypercalcemia of infancy
Brit. J. Nutr. 17 (1963) 627-633

34) Daeschner, G.L.
Severe idiopathic hypercalcemia of infancy
Pediatrics 19 (1957) 362-371

35) D'Cruz, J.A., Miller, R.A.
N. Chevers: A description of congenital absence of pulmonary valves and supravalvular aortic stenosis in the eighteen-fourties
Brit. Heart J. 26 (1964) 723-725

36) Dean, D.C., Vlad, P., Lambert, E.C., Bunnel, J.L., Greene, D.G.
Physiologic studies in patients with multiple supravalvular pulmonary artery stenosis
Circulation 26 (1962) 706

37) De Luca, H.F.
Modern views of vitamin D
ASDC J. Dent. Child. 48 (1981) 219-221

38) Denie, J.J., Verheugt, A.P.
Supravalvular aortic stenosis
Circulation 18 (1958) 902-908

39) Doty, D.B., Polansky, D.B., Jenson, C.B.
Supravalvular aortic stenosis. Repair by extended aortoplasty
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 74 (1977) 362-371

40) Duke-Elder, Steward
System of ophthalmology
Vol. III/2, S. 782
London, H. Kimpton 1964

41) Ebeling, J., Bette, L.
Weitere Gesichtspunkte zu den kardiovaskulären Veränderungen bei hyperkalzämischen, familiären und sporadischen supravalvulären Aortenstenosen mit peripheren arteriellen Stenosen
Mschr. Kinderheilk. 116 (1968) 175-180

42) Ebeling, J.
Ätiologische Probleme und Symptomatik der infantilen Hyperkalzämie
Arch. Kinderheilk. 177 (1968) 17-29

43) Ebeling, J., Bette, L., Schiefer, I.
Ein weiterer Beitrag zu den kardiovaskulären Veränderungen und der Klinik defektgeheilter infantiler Hyperkalzämien
Arch. Kinderheilk. 180 (1969) 1-14

44) Eberle, P., Beuren, A.J.
Chromosome studies in patients with supravalvular aortic stenosis
Lancet 2 (1963) 438

45) Edwards, J.E.
Pathology of left ventricular outflow tract obstruction
Circulation 31 (1965) 586-599

46) Ehrhardt, A.A., Money, J.
A family study of psychologic functioning in hypercalcemia
John Hopkins Med. J. 121 (1967) 14-20

47) Eie, H., Semb, G., Müller, O., Bramness, G.
Localized supravalvular aortic stenosis combined with mental retardation and peculiar facial appearance
Acta Med. Scand. 191 (1972) 517-520

48) Eisenberger, R., Young, D., Jacobson, B., Boito, A.
Familial supravalvular aortic stenosis
Amer. J. Dis. Child. 108 (1964) 341-347

49) Eisenstein, R., Zeruolis, L.
Vitamin D induced aortic calcification
Arch. Path. 77 (1964) 27-35

50) Emerit, J., de Grouchy, J., Frézal, J., Josso, N., Corone, P., Vernant,P., Soulié, P., Lamy, M.
Caryotype XXY, anomalies cardio-vasculaires et dysmorphie faciale chez un garcon de 12 ans
Arch. Franc. Pediat. 25 (1968) 531-537

51) Fanconi, G., Girardet, P., Schlesinger, B.E., Butler, N.R., Black, J.A.
Chronische Hyperkalzämie kombiniert mit Osteosklerose, Hyperazotämie, Minderwuchs und kongenitalen Mißbildungen
Helv. Paed. Acta 7 (1952) 314-334

52) Farrehi, C., Dotter, C.T., Griswold, H.E.
Supravalvular aortic stenosis
Am. J. Dis. Child. 108 (1964) 335-340

53) Fay, J.E., Lynn, R.B., Partington, M.W.
Supravalvular aortic stenosis, mental retardation and a characteristic facies
Canad. Med. Ass. J. 94 (1966) 295-297

54) Fellers, F.X., Schwartz, R.
Etiology of the severe form of idiopathic hypercalcemia of infancy
New Engl. J. Med. 259 (1958) 1050-1058

Folger, G.M.
Further observations on the syndrome of idiopathic hypercalcemia associated with supravalvular aortic stenosis
Am. Heart J. 93 (1977) 455-462

56) Forbes, G.B., Bryson, M., Manning, J.
Impaired Calcium homeostasis in the infantile hypercalcemic syndrome
Acta Paed. Scand. 61 (1972) 305-309

57) Forbes, G.B., Cafarelli, C., Manning, J.
Vitamin D and infantile hypercalcemia
Pediatrics 42 (1968) 203-204

58) Forfar, J.O., Balf, C.L., Maxwell, G.M., Tompsett,S.L.
Idiopathic hypercalcemia of infancy
(Clinical and metabolic studies with special reference to the etiological role of vitamin D)
Lancet (June 1956) 981-988

59) Fortuin, N.J., Morrow, A.G., Roberts, W.C.
Late vascular manifestations of the rubella syndrome
Am. J. Med. 51 (1971) 134-140

60) Franch, R.H., Gay, B.B.
Congenital stenosis of pulmonary artery branches
Am. J. Med. 35 (1963) 512-529

61) Franch, R.H., Oran, E.
Asymmetric arm and neck pulses: a clue to supravalvular aortic stenosis
Circulation 28 (1963) 722-723

62) Franken, T., Fricke, G., Thelen, M., Thurn, P.
Zur supravalvulären Aortenstenose: Angeborene und entzündliche Veränderungen der klappennahen Aorta ascendens
Fortschr. Geb. Roentgenstr. Nuklearmed. 127 (1977) 525-530

63) Fraser, D., Kidd, B.S., Kooh, S.W., Paunier, L.
A new look at infantile hypercalcemia
Ped. Clin. N. Am. 13 (1966) 503-525

64) Fraser, D.
The relation between infantile Hypercalcemia and vitamin D-public health implications in North America
Pediatrics 40 (1967) 1050-1061

65) Fraser, D.R.
Biochemical and clinical aspects of vitamin D function
Brit. Med. Bull. 37/1 (1981) 37-42

66) Friedman, W. F., Mills. L.F.
The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supra-valvular aortic stenosis syndrome
Pediatrics 43 (1969) 12-18

67) Friedman, W.F., Roberts, W.D.
Vitamin D and the supravalvular aortic stenosis syndrome
The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbit
Circulation 34 (1966) 77-86

68) Garcia, R.E., Friedman, W.F., Kaback, M.M., Rowe, R.D.
Idiopathic hypercalcemia and supravalvular aortic stenosis syndrome. Documentation of a new syndrome
New. Engl. J. Med. 271 (1964) 117-120

69) Gay, B.B., Franch, R.H., Shuford, W.H., Robers, J.V.
The roentgenological features of single and multiple coarctations of the pulmonary artery and branches
Am. J. Roentgenol. 90 (1963) 599-613

70) Gupta, T.C., Wiggers, C.J.
Basic haemodynamic changes produced by aortic coarctation of different degrees
Circulation 3 (1951) 17-25

71) Grimm, T., Wesselhoeft, H.
Zur Genetik des Williams-Beuren-Syndroms und der isolierten Formen der supravalvulären Aortenstenose
Z. Kardiol. 69 (1980) 168-172

72) Hammerer, I., Gassner, I., Mueller, W.
Zum familiären Auftreten des Williams-Beuren-Syndroms und der supravalvulären Aortenstenose
Klin. Pädiatr. 191 (1979) 287-292

73) Hancock, E.
Differentiation of valvar, subvalvar and supravalvular aortic stenosis
Guy's Hosp. Rep. 110 (1961) 1-30

74) Hara, M., Dungan, T. and Lincoln, B.
Supravalvular aortic stenosis: Report of successful excision and aortic re-anastomosis
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 43 (1962) 212-217

75) Harris, L., Nghiem, Q.
Idiopathic hypercalcemia of infancy with interruption of the aortic arch
J. Pediatr. 73 (1968) 84-88

76) Hashiba, K., Ono, A., Mazsuo, S.
The syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and a characteristic facies
Jap. Circulat. J. 34 (1970) 109-115

77) Hoevels, O.
Klinik und Pathophysiologie der Rachitis.
Prophylaxe und Therapie
Monatsschr. Kinderheilk. 121 (1974) 345-347

78) Hoevels, O., Stephan, V.
Das Krankheitsbild der "idiopathischen Hyperkalzämie",
eine chronische Vitamin D-Intoxikation
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 18 (1962) 116-195

79) Hooft, C., Vermassen, A., Blanquaert, A.
Observations concerning the evolution of the chronic
form of idiopathic hypercalcemia in children
Helv. Paed. Acta 18 (1963) 138-147

80) Hutchins, G.M., Mirvis, S.E., Nendelsohn, G.,
Bulkley, B.H.
Supravalvular aortic stenosis with parafollicular
cell (C-cell) hyperplasia
Am. J. Med. 64 (1977) 967-973

81) Jensen, O.A., Warburg, M., Dupont, A.
Ocular pathology of the elfin face syndrome (the
Fanconi-Schlesinger type of infantile hypercalcemia).
Histochemical and ultrastructural study of a case
Ophthalmologica 172 (1976) 434-444

82) Jörgensen, G., Beuren, A.J.
Genetische Untersuchungen bei supravalvulären Aorten-
stenosen
Hum. Gen. 1 (1965) 497-515

83) Johnson, L.W., Fishman, R.A., Schneider, B.
Familial supravalvular aortic stenosis. Report of a
large family and review of the literature.
Chest 70 (1976) 494-500

84) Jones, K., Smith, D.
The Williams elfin facies syndrome
J. Pediatr. 86 (1975) 718-723

85) Joppich, G.
Überlegungen und Vorschläge zur Rachitis-Prophylaxe
Mschr. Kinderheilk. 114 (1966) 470-471

86) Junge-Hülsing, G., Rave, O., Wagner, H., Hüther, W., Hilgenberg, F.
Ein Beitrag zur Frage der Vitamin D-Stoßbehandlung
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 1877-1881

87) Kahler, R.L., Braunwald, E., Plauth, W.H., Morrow, A.G.
Familial congenital heart disease
Am. J. Med. 40 (1966) 384-399

88) Kaiser, B.L., Beuren, A.J.
Vergleichende hämodynamische, angiokardiographische und elektrokardiographische Untersuchungen bei Patienten mit kongenitalen Aortenstenosen verschiedener Lokalisation und unterschiedlicher Schweregrade
Zschr. Kreislauff. 58 (1969) 123-135

89) Kaufmann, A.,(1979)
Persönliche Mitteilung

90) Keane, J.F., Fellows, K.E., La Farge, C.G., Nadas, A.S., Bernhard, W.F.
The surgical management of discrete and diffuse SVAS
Circulation 54,1 (1976) 112-117

91) Keith, J. D., Rowe, R.D., Vlad, P.
Heart disease in infancy and childhood, 3rd edition
New York, Macmillan 1978, S. 723-724

92) Kelly, J.R., Barr, E.S.
The elfin facies syndrome
Oral Surg. 40 (1975) 205-218

93) Kossel, A.
Hypervitaminosen A, D, K
ZFA (Stuttgart) 34 (1966) 1528-1533

94) Kostis, J.B., Moghadam, A.N.
The syndrome of supravalvular aortic stenosis:
Report of two unusual cases with comments on
the etiology
Chest 57 (1970) 253-258

95) Kreel, J., Reiss, R., Strauss, L., Blumenthal, S.,
Baranofsky, J.D.
Supravalvular aortic stenosis
Ann. Surg. 149 (1959) 519-526

96) Kupic, E.A., Abrams, H.L.
Supravalvular aortic stenosis
Am. J. Roentgenol. 98 (1966) 822-835

97) Kurlaender, G.J., Petry, E.L., Taybi, H., Lurie, P.R.,
Campbell, J.A.
Supravalvular aortic stenosis. Roentgenanalysis
of 27 cases.
Am. J. Roentgenol. 98 (1966) 782-799

98) Leiber, B., Olbrich, G.
Die klinischen Syndrome, 6. Aufl.
München-Wien-Baltimore, Urban u. Schwarzenberg 1981

99) Lewis, G.J., Ongley, E.A., Kincaid, O.W., Ritter,D.R.
Supravalvular aortic stenosis. Report of a family
with peculiar somatic features and normal intelligence
Dis. Chest 55 (1969) 372-379

100) Lightwood, R., Stapleton, T.
Idiopathic hypercalcemia in infants
Lancet 2 (1953) 255-256

101) Löhr, H., Loogen, F., Vieten, H.
Periphere Pulmonalstenose
Fortschr. Röntgenstr. 94 (1964) 285-304

102) Logan, W.F., Jones, E.W., Walker, C., Coulshed, N., Epstein, E.J.
Familial supravalvular aortic stenosis
Brit. Heart J. 27 (1965) 547-559

103) Loogen, F., Vieten, H.
Die Diagnose der supravalvulären Aortenstenose
Zschr. Kreislauff. 49 (1960) 439-445

104) Lurie, P.R., Mandelbaum, I.
Mechanism of brachial pulse asymmetry in congenital stenotic aortic lesions
Circulation 28 (1963) 760

105) Mai, H.
Gesichtspunkte zur Vitamin D-Dosierung
Kinderärztliche Praxis 32 (1964) 115-120

106) Manios, S.G., Antener, J.
A study of vitamin D metabolism in idiopathic hypercalcemia of infancy
Acta paed. Scand. 55 (1966) 600-608

107) Maron, B.J., Sissman, N.J.
The electrocardiogram in supravalvular aortic stenosis
Am. Heart J. 82 (1971) 300-306

108) Martin, E.G., Moseley, J.F.
Supravalvular aortic stenosis
Brit. Heart J. 35 (1973) 758-765

109) Martius, G.
Lehrbuch der Geburtshilfe, 9. Aufl.
Stuttgart, Thieme 1977

110) Mau, G.
Somatogramme für westdeutsche Neugeborene
Klin. Pädiatr. 188 (1976) 42-50

111) Mc Goon, D.C., Mankin, H.T., Vlad, P., Kirklin, J.W.
The surgical treatment of supravalvular aortic stenosis
J. Thor. Cardiovasc. Surg. 41 (1961) 125-134

112) M'ehes, K., Szelid, Z., T'oth, P.
Possible dominant inheritance of the idiopathic hypercalcemic syndrome
Hum. Hered. 25 (1975) 30-34

113) Mencarelli, L.
Stenosi supravalvolare aortica ad anello
Arch. ital. Anat. istol. Path. 1 (1930) 829

114) Merritt, A.D., Palmer, C.G., Lurie, P.R., Petry, E.L.
Supravalvular aortic stenosis: genetic and clinical studies (abstract)
J. Lab. Clin. Med. 62 (1963) 995

115) Morrison, R.C., McNally, H.E.
The spectrum of abnormalities in supravalvular aortic stenosis
Am. J. Cardiol. 19 (1967) 143

116) Morrow, A.G., Waldhausen, J.A., Peters, J.A., Bloodwell, R.D., Braunwald, E.
Supravalvular aortic stenosis. Clinical, haemodynamic and pathologic observations
Circulation 20 (1959) 1003-1010

117) Moss, A.J., Adams, F.H., Emmanouilides, G.C.
Heart disease in infants, children and adolescents, 2nd edition
Baltimore, Williams and Wilkins 1977, 195-197

118) Neilson, G., Hossack, K.F.
Supravalvular aortic stenosis in a twin
Br. Heart J. 40 (1978) 1190-1192

119) Neufeld, H.N., Wagenvoort, C.A., Ongley, P.A., Edwards, J.E.
Hypoplasia of ascending aorta; unusual form of supravalvular aortic stenosis with special reference to localized coronary arterial hypertension
Am. J. Cardiol. 10 (1962) 746-751

120) Ottesen, O.A., Antia, A.U., Rowe, R.D.
Peripheral vascular anomalies associated with supravalvular aortic stenosis
Radiology 86 (1966) 430-435

121) Palmisano, P.A.
Vitamin D: A reawakening
JAMA 224 (1973) 1526-1527

122) Pansegrau, D.G., Kioshos, J.M., Durnin, R.E., Kroetz, F.W.
SVAS in adults
Am. J. Cardiol. 31 (1973) 635-641

123) Perou, M.L.
Congenital supravalvular aortic stenosis
Arch. Pathol. 71 (1961) 453-466

124) Peterson, T.A., Todd, D.B., Edwards, J.E.
Supravalvular aortic stenosis
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 50 (1965) 734-741

125) Philip, H.J.
Beobachtungen bei Patienten mit supravalvulärer Aortenstenose, multiplen bilateralen peripheren Pulmonalstenosen, geistiger und körperlicher Retardierung, auffällig ähnlichen Gesichtszügen und identischen Zahnmißbildungen
Med. Diss. Göttingen (1966)

126) Pitzen, P., Rössler, H.
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Orthopädie, 14. Aufl.
München, Wien, Baltimore, Urban u. Schwarzenberg 1980

127) Priest, J., Lang, D.M.
Aortic stenosis and hypercalcemia
Lancet I (1965) 1335

128) Rashkind, W.J., Golinko, R., Arcasoy, M.
Cardiac findings in idiopathic hypercalcemia of infancy
J. Pediatr. 58 (1961) 464-469

129) Rastelli, G.C., McGoon, D.C., Mankin, H.T., Ongley, P.A., Kirklin, J.W.
Surgical treatment of supravalvular aortic stenosis (Report of 16 cases and review of literature)
J. Thor. Cardiovasc. Surg. 51 (1966) 873-882

130) Riley, R.L., Himmelstein, A., Motley, H.L., Weiner, J.M., Cournanaud, A.
Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and in patients with chronic pulmonary disease
Am. J. Physiol. 152 (1948) 372-387

131) Rowe, R.D.
Maternal rubella and pulmonary stenosis (Report of 11 cases)
Pediatrics 32 (1963) 180-185

132) Royer, P., Balsan, S.
Effet d'un régime pauvre en chlorure de sodium dans le "syndrome d'hyercalciurie idiopathique avec nanisme et troubles rénaux" de l'enfant
Schweiz. Med. Wschr. 96 (1966) 412-415

133) Saggau, W., Hatipoglu, Ö., Kussäther, E., Schmitz, W., Zebe, H.
Die chirurgische Behandlung der supravalvulären Aortenstenose mit hypoplastischer ascendierender Aorta durch einen apiko-aortalen Conduit
Herz 6 (1981) 185-190

134) Salomon, J.
Untersuchungsergebnisse und Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit supravalvulärer Aortenstenose
Med. Diss. Göttingen 1977

135) Schinz, H.R., Baensch, W.E., Frommhold, W., Glanner, Uehlinger, E., Wellauer, J. (Hrsg.)
Lehrbuch der Röntgen-Diagnostik, 6. Aufl.
Band IV,2
Stuttgart, Thieme 1966

136) Schlesinger, B.E., Butler, N., Black, J.
Severe type of infantile hypercalcemia
Brit. Med. J. I (1956) 127-134

137) Schmid, F.
Pädiatrische Radiologie, Band II
Berlin, Springer 1973

138) Schmidt, R.E., Gilbert, E.F., Amend, T.C., Chamberlain, C.R., Lucas, R.V.
Generalized arterial fibromuscular dysplasia and myocardial infarctation in familial supravalvular aortic stenosis syndrome
J. Pediatr. 74 (1969) 576-584

139) Selye, H.
Calciphylaxis
University of Chicago Press, Chicago, 1962

140) Tanner, J.M., Whitehouse, R.H.
Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty
Arch. Dis. Child. 51 (1976) 170-179

141) Taussig,H.B.
Possible injury to the cardiovascular system from vitamin D
Ann. Int. Med. 65 (1966) 1195-1200

142) Taybi, H., Petry, E.L., Merritt, A.D., Palmer, C.G., Helmen, C.H., Campbell, J.A.
Congenital supravalvular stenosis and associated pulmonary vascular anomalies
Scientific exhibit from the Department of Radiology, Pediatrics and Medicine (Medical genetics Program)

Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Ind. September 1963

143) Varghese, P.M., Izukawa, T., Rowe, R.D.
Supravalvular aortic stenosis as part of rubella syndrome, with discussion of pathogenesis
Brit. Heart J. 31 (1969) 59-62

144) Vince, D.J.
The role of rubella in the etiology of supravalvular aortic stenosis
Canad. Med. Ass. J. 103 (1970) 1157-1160

145) Weisz, D., Hartmann, A.F., Weldon C.S.
Results of surgery for congenital supravalvular aortic stenosis
Am. J. Cardiol. 37 (1976)

146) Wesselhoeft, H., Salomon, F., Grimm, T.
Spektrum der supravalvulären Aortenstenose: Untersuchungsergebnisse bei 150 Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom und der isolierten Form der SVAS
Z. Kardiol. 69 (1980) 131-140

147) White, R.A., Preus, M., Watters, G.V., Fraser, F.C.
Familial occurrence of the Williams syndrome
J. Pediatr. 91 (1977) 614-616

148) Williams, J.C., Barratt-Boyes, B.G., Lowe, J.B.
Supravalvular aortic stenosis
Circulation 24 (1961) 1311-1318

149) Williamson, D.A.
Supravalvular aortic stenosis associated with mental and physical retardation and a characteristic facies
Proc. Roy. Soc. Med. 57 (1964) 118-119

150) Wiltse, H.E., Goldbloom, R.B., Antia, A.U.
Infantile hypercalcemia syndrome in twins
New Engl. J. Med. 275 (1966) 1157-1160

151) Wooley, C.F., Hosier, D.M., Booth, R.W., Molnar, W.
Supravalvular aortic stenosis: Clinical experiments with four patients including familial occurrence
Am. J. Med. 31 (1961) 717-725

152) Zach, M., Beitzke, A., Gypser, G.
Beitrag zum Williams-Beuren-Syndrom
Paediatr. Paedol. 12 (1977) 167-173

7) A N H A N G :

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

ASD	Vorhof-Septum-Defekt
AoSt	Aortenstenose
IHC	Idiopathische Hyperkalzämie
IStA	Aortenisthmusstenose
MKP	Mitralklappenprolaps
PSt	Pulmonalstenose
pPSt	Periphere Pulmonalstenose
SSW	Schwangerschaftswoche
SubAoSt	Subaortenstenose
SVAS	Supravalvuläre Aortenstenose
SVPSt	Supravalvuläre Pulmonalstenose
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt
WBS	Williams-Beuren-Syndrom.

Erläuterungen zu Tabelle I - VIII

(falls nicht anders angegeben)

+	Merkmal vorhanden
(+)	Merkmal angedeutet oder nicht ganz typisch
-	Merkmal nicht vorhanden
o	unauffälliger Befund

Tabelle I

Ausprägung der typischen Facies (Angaben von 37 Patienten)

Name	Geschlecht	Facies typisch	Facies auffällig, aber nicht ganz typisch (+)	Hohe prominente Stirn	Hyper-/Hypotelorismus (+/-)	Strabismus	Epicanthus ein-/beidseitig (+/++)	Exophthalmus	Irisfarbe blau/braun (bl/br)	Weiß-schollige Einlagerungen in die Iris	Eingesunkene Nasenwurzel bei relativ großer Nase und nach vorn gerichteten Nasenlöchern	Kinn: fliehend	Progenie (prominenter Unterkiefer)	Lippen: voll, aufgeworfen	Stimme: heiser, tief und metallisch
1 H.A.	m		(+)	+	+	-	-	-	bl	-	-	-		-	-
2 B.A.	w	+					++	-	br	+	+				-
3 O.B.	m	+						++			+				+
4 E.B.	m		(+)	+	-	+	-	++	br	-	(+)	-		-	(+)
5 M.C	w	+				+									
6 U.D.	w	+				+									+
7 S.E.	w	+		+	+	+	-	-	bl	-	+	-			+
8 M.E.	m	+		+	+	-	(++)	-	bl	-	+	-		+	+
9 M.E.	w	+		+	+	-	-	-	bl	-	+	-		+	+
10 M.F.	m		(+)	+	-	-	-	-	bl	+	(+)	+		+	-
11 M.F.	w		(+)						br		+		+		+
12 A.G.	w	+		-	-	+	++	-	bl	+	+	-		+	+
13 W.G.	m		(+)	-	o	+	++	-	bl	-	+		+	+	-
14 G.G.	w	+			+	+					+				+
15 T.H.	m	+				+	++								+
16 J.H.	m	+													+
17 N.H.	w	+			+	+		++			+				-
18 T.I.	m		(+)	-	+	-	++	++	bl	+	+	-		+	(+)

Ausprägung der typischen Facies (Angaben von 37 Patienten)

Name	Geschlecht	Facies typisch	Facies auffällig, aber nicht ganz typisch (+)	Hohe prominente Stirn	Hyper-/Hypotelorismus (+/-)	Strabismus	Epicanthus ein-/beidseitig (+/++)	Exophthalmus	Irisfarbe blau/braun (bl/br)	Weiß-schollige Einlagerungen in die Iris	Eingesunkene Nasenwurzel bei relativ großer Nase und nach vorn gerichteten Nasenlöchern	Kinn: fliehend	Progenie (prominenter Unterkiefer)	Lippen: voll, aufgeworfen	Stimme: heiser, tief und metallisch
19	B.K.	m	+		+		+	++	-	bl	+		+		+	(+)
20	P.K.	w	+					++	-							+
21	R.K	m	+				-			bl	+		+		+	+
22	A.L.	m	+									+	+		+	+
23	J.M.	m		(+)	+	+	-	(++)	-	bl	+		-		+	+
24	D.M.	w	+				+					+	+		+	+
25	R.P.	m		(+)	+	o	-	-	-	bl	+	+	+		+	+
26	T.P.	w	+		+	+	-	-	-	br	-		+		+	+
27	H.R.	m	+			+	+			bl						+
28	B.R.	w	+			+	+	++	-	bl	+		+		+	+
29	T.S.	m	+			o	-	++	++							
30	S.S.	m	+			+										
31	J.S.	m	+		+	+	-	(+)	-	bl	+		-		+	-
32	D.T.	m	+			+	+	++	-							
33	J.T.	m	+			+										
34	P.W.	w	+		+		-	-+	-	br	-		-		+	-
35	U.W.	m	+		-	+	+	++	-	bl	-		-		+	+
36	E.Z.	w	+		-	+	+	++	-							+
37	S.Z.	w		(+)	-	o	+	(++)	-	bl	+		-		-	(+)

Tabelle II/1 Anomalien des einzelnen Zahns

Name und Geschlecht m=männlich w=weiblich	Alter bei der Untersuchung (in Jahren)	A Fehlende Zahnanlagen	B Hypomineralisation/ Schmelzhypoplasie	C Hypoplasie/ Mikrodontie	D Anomalien der Zahnform
1 H.A. m	5 8/12	Milchgebiß komplett; bleibendes Gebiß nicht endgültig zu beurteilen	-	-	Anomale Kronenform aller Milchmolaren
8 M.E. m	14 9/12	1 Incisivus u. 1 Prämolar im UK	-	-	-
9 R.E. w	13 5/12	18 (Zahnüberzahl der UK-Front: 5 Incisivi)	Schmelzdefekte, multiple Entkalkungen	13,23,35,45	-
12 W.G. m	12	14,15,18,24,25, 28,38,48 (17,27,37,47 durchbruchsverzögert)	-	43	12,22: Zapfenform
13 A.G. w	16	14, 24	-	-	Anomale Kronenform der Prämolaren des UK; überlange Eckzähne
18 T.I. m	19 11/12	18,28,38,48	-	12,14,15,22, 24,25 schmal	Anomale Kronenform der Prämolaren

Tabelle II/1

Anomalien des einzelnen Zahns

Name und Geschlecht m=männlich w=weiblich	Alter bei der Untersuchung (in Jahren)	A Fehlende Zahnanlagen	B Hypomineralisation/ Schmelzhypoplasie	C Hypoplasie/ Mikrodontie	D Anomalien der Zahnform
25 R.P. m	16 2/12	31	-	-	-
26 T.P. w	11 8/12	-	-	11,12,13,21, 22,23,33,34, 42,43,44,45	-
31 J.S. m	5 7/12	Milchgebiß komplett; bleibendes Gebiß nicht endgültig zu beurteilen	-	51,52,53, 61, 62,63,71,72, 73,81,82,83	-
34 P.W. w	17 9/12	Retention von 23 mit totalem Lückenschluß	-	-	Anomale Kronenform der Molaren
35 U.W. m	7 10/12	-	-	-	Anomale Kronenform der Molaren
37 S.Z. w	5 10/12	71,81 bleibendes Gebiß nicht endgültig zu beurteilen	-	72,73,82,83	-

Tabelle II/2 Zahnstellungsanomalien

Name und Geschlecht	Alter bei der Untersuchung (in Jahren)	A Einzelbefund Oberkiefer	B Einzelbefund Unterkiefer	C Vorzeitiger Zahnverlust	D Bißanomalien
1 H.A. m	5 8/12	o. B.	stark unterentwickelt	-	Neutralbißlage; Nonokklusion von 45; 63
8 M.E. w	14 9/12	o. B.	UK-Front stark verlängert, Einbiß in Gaumenschleimhaut	-	Distalbißlage (1/2 Prämolarenbreite) bei Mißverhältnis zwischen Zahn- u. Kiefergröße
9 R.E. w	13 5/12	o. B.	mandibuläre Verlagerung nach links	16,36,36	Neutralbißlage; Kreuzbiß links; Zahnstellungsanomalien der endständigen Molaren durch vorzeitigen Verlust der Nachbarzähne
12 W.G. m	12	Kieferkompression mit lückiger Protrusion	o. B.	-	Distalbißlage

Tabelle II/2 Zahnstellungsanomalien

Name und Geschlecht	Alter bei der Untersuchung (in Jahren)	A Einzelbefund Oberkiefer	B Einzelbefund Unterkiefer	C Vorzeitiger Zahnverlust	D Bißanomalien
13 A.G. w	16	o. B.	o. B.	-	Neutralbißlage; Mißverhältnis zwischen Zahn- und Kiefergröße
18 T.I. m	19 11/12	Kieferkompression	Kieferkompression, mandibuläre Verlagerung nach li.	16	Neutralbißlage; Kreuzbiß links; Mißverhältnis zwischen Zahn- und Kiefergröße
25 R.P. m	16 2/12	Massiver Engstand; starke Protrusion der OK-Front	Massiver Engstand	-	Neutralbißlage.
26 T.P. w	11 8/12	o. B.	o. B.	-	Mesialbißlage; progener Zwangsbiß
31 J.S. m	5 7/12	o. B.	o. B.	-	Mesialbißlage; Progenie
34 P.W. w	17 9/12	Asymmetrische Kieferkompression mit frontalem Engstand	Asymmetrische Kieferkompression mit frontalem Engstand	36	Distalbißlage; Kreuzbiß beidseits

Tabelle II/2 Zahnstellungsanomalien

Name und Geschlecht	Alter bei der Untersuchung (in Jahren)	A Einzelbefund Oberkiefer	B Einzelbefund Unterkiefer	C Vorzeitiger Zahnverlust	D Bißanomalien
35 U.W. m	7 10/12	Kieferkompression mit lückiger Protrusion	o. B.	-	Neutralbißlage; 52 progen verzahnt
37 S.Z. w	5 1/12	Protrusion	o. B.	-	Distalbißlage (1/2 Prämolarenbreite)

Tabelle III

Angaben 1.) zur Rachitisprophylaxe, 2.) Laborbefunde, 3.) zur Medikamenteneinnahme der Mütter in der Schwangerschaft

Name	Rachitis-Prophylaxe Stoß-Therapie (Zahl der Stöße)	kontinuierliche Therapie	Vitamin D-Gabe bis (Alter in Jahren)	Geb.-Monat	Laborwerte im Serum Ca (mg/100ml)	p (mg/100ml)	alk. P'ase (mU/ml)	im 24 Std.-Urin Ca	P	Medikamenteneinnahme der Mutter in der Schwangerschaft
1 H.A.	-	Kalk-Vigantoletten (500/1000 i.E. Vit. D_3 pro Tag)	1	Nov.	immer im Normbereich					"Stärkungsmittel" (1.-9.Monat); Medikamente wegen eines drohenden Abort bis zum 5. Monat
2 B.A.	2x5 mg Vigantol (=2x200 000 i.E. Vit.D_3)	Multibionta		April	9,5	5,3		i.N.	i.N.	"Stärkungsmittel"
3 O.B.	-	Vigantoletten (500/1000 i.E. Vit. D_3 pro Tag)		Febr.						"Kalkpräparate"

Angaben 1.) zur Rachitisprophylaxe, 2.) Laborbefunde, 3.) zur Medikamenteneinnahme der Mütter in der Schwangerschaft

Name	Rachitis-Prophylaxe Stoß-Therapie (Zahl der Stöße)	kontinuierliche Therapie	Vitamin D-Gabe bis (Alter in Jahren)	Geb.-Monat	Laborwerte im Serum Ca. (mg/100ml)	P (mg/100ml)	alk. P'ase (mU/ml)	im 24 Std.-Urin Ca	P	Medikamenteneinnahme der Mutter in der Schwangerschaft
4 E.B.	Vigantol (20 Tage lang je 5000 i.E. Vit.D_3/Tag =100 000i.E.)			Nov.	9,3	3,1	59	i.N.	i.N.	Keine Medikamente
5 M.C.	-	Vigantoletten	1	Sept.						Natabec (1.-9. Monat) = 400 i.E. Vit.D_2/Tag; Gestanon(Hydroxyprogesteron) wegen eines drohenden Aborts 1. u.4. Monat; Thyroxin im 7. Monat
6 U.D.	Detavit aquat	Multibionta		Febr.						Keine Angaben
7 S.E.	-	Mulgatol		März						Mittel gegen Hypotonie

Angaben 1.) zur Rachitisprophylaxe, 2.) Laborbefunde, 3.) zur Medikamenteneinnahme der Mütter in der Schwangerschaft

Name	Rachitis-Prophylaxe Stoß-Therapie (Zahl der Stöße, Alter)	kontinuierliche Therapie	Vitamin D-Gabe bis (Alter in Jahren)	Geb.-Monat	Laborwerte im Serum Ca (mg/100ml)	P (mg/100ml)	alk. P'ase (mU/ml)	im 24 Std.-Urin Ca	P	Medikamenteneinnahme der Mutter in der Schwangerschaft
8 M.E.	3x5mg = 600 000 i.E. D_3, Vigantol (6Wo); Detavit aquat (1 3/12) Veleda-Aufbaukalk (1 3/12)	Multibionta	1 3/12	Sept.	9,8	5,0	80	i.N.	i.N.	Natabec = 400 i.E. Vit. D_2/Tag (2.-9. Monat); Benadon (Pyridoxin)
9 R.E.	-	Vigantoletten	9/12	Jan.						Digitoxin-Präparat
10 M.F.	-	Sanostol (2.-4. Lebensmonat)	4/12	Okt.						Keine Medikamente
11 M.F.	Keine Angaben			Juni						Keine Medikamente
12 W.G.	Stoßtherapie durchgeführt, keine näheren Angaben	Vigantoletten, Mulgatol, Frubiase-Ca		Juni						Keine Medikamente (auch keine Antiepileptika)

Angaben 1.) zur Rachitisprophylaxe, 2.) Laborbefunde, 3.) zur Medikamenteneinnahme der Mütter in der Schwangerschaft

Name	Rachitis-Prophylaxe Stoß-Therapie (Zahl der Stöße, Alter)	kontinuierliche Therapie	Vitamin D-Gabe bis (Alter in Jahren)	Geb.-Monat	Laborwerte im Serum Ca (mg/100ml)	P (mg/100ml)	alk. P'ase (mU/ml)	im 24 Std.-Urin Ca	P	Medikamenteneinnahme der Mutter in der Schwangerschaft
13 A.G.	6x5 mg = 1 200 000 i.E. D_3 Vigantol	Vigantoletten, Kalzan F, Lemavit-Kindervital	1 9/12	Juni	10,3	6,2	66	i.N.	i.N.	Kalktabletten (?) während der ganzen Gravidität
14 C.C.	2x5 mg = 400 000 i.E. D_3 Vigantol	Vigantoletten, Kalzan		Jan.	immer	im Normbereich				Keine Medikamente, Mutter trank jedoch große Menge Alkohol während der ganzen Gravidität
15 T.H.	-	D-Fluoretten Cebion Ferrosanol	1	Jan						Natabec; Wehenhemmer
16 J.H.	Keine Angaben			Dez.	10	4,8	58			Keine Angaben
18 T.I.	2x5 mg = 400 000 i.E. D_3 Vigantol	Kalkpräparate		Juli	10	4,0	36	i.N.	i.N.	Keine Medikamente
19 B.K.	Mehrere Vigantolstöße	Multibionta Mulgatol		März						Keine Medikamente

Angaben 1.) zur Rachitisprophylaxe, 2.) Laborbefunde, 3.) zur Medikamenteneinnahme der Mütter in der Schwangerschaft

Name	Rachitis-Prophylaxe Stoß-Therapie (Zahl der Stöße)	kontinuierliche Therapie	Vitamin D-Gabe bis (Alter in Jahren)	Geb.-Monat	Laborwerte im Serum Ca (mg/100ml)	P (mg/100ml)	alk. P'ase (mU/ml)	im 24 Std.-Urin Ca	P	Medikamenteneinnahme der Mutter in der Schwangerschaft
20 P.K.	1x5mg= 200 000 i.E. D_3 Vigantol	Vigantoletten, Kalkpräparate, Vit.D-haltige Säuglingsnahrung (Eledon, NAN)		Juni						Keine Medikamente
21 R.K.	-	Tetravitol-Saft im Wechsel mit Vigantol-Tropfen; Lebertran	3	März	10,5	5,5		i.N.	i.N.	Kalktabletten 3 Monate vor der Entbindung
22 A.L.	-	Vigantoletten	10/12	Juni	4,7 mval/l	4,9	300	i.N.		Keine Angaben
23 J.M.	1x5mg= 200 000 i.E. D_3 Vigantol	Provitina	6/12	Febr.						Keine Medikamente
24 D.M.	-	Detavit-Aquat	1	Nov.						Keine Medikamente

Angaben 1.) zur Rachitisprophylaxe, 2.) Laborbefunde, 3.) zur Medikamenteneinnahme der Mütter in der Schwangerschaft

Name	Rachitis-Prophylaxe Stoß-Therapie (Zahl der Stöße)	kontinuierliche Therapie	Vitamin D-Gabe bis (Alter in Jahren)	Geb.-Monat	Laborwerte im Serum Ca (mg/100ml)	P (mg/100ml)	alk. P'ase (mU/ml)	im 24 Std.-Urin Ca	P	Medikamenteneinnahme der Mutter in der Schwangerschaft
25 R.P.	3x5 mg = 600 000 i.E. D_3 Vigantol	Kalkpräparate		April	10,4	6,0	66	i.N.	i.N.	Keine Medikamente
26 T.P.	Mehrere Vigantol-Stöße	-		Okt.	immer im Normbereich					Keine Medikamente
27 H.R.	Mehrere Vigantol-Stöße	Vigantoletten		Mai	Im Normbereich			i.N.	i.N.	"Vit.D- u. Kalkpräparate" (keine näheren Angaben)
28 B.R.	Keine Angaben			Aug.	10,4	6,1	83	i.N.	i.N.	Kalzan (3 Monate vor der Entbindung); Prenatal (Multivit.Präp. = 200 i.E. Vit. D_2/Tag), Mittel gegen drohenden Abort
30 S.S.	-	Vigantoletten Detavit-Aquat (400 i.E./Tag)	1	Juni						Vitamin-Präparat im 5. u. 6. Monat (Name unbekannt)

Angaben 1.) zur Rachitisprophylaxe, 2.) Laborbefunde, 3.) zur Medikamenteneinnahme der Mütter in der Schwangerschaft

Name	Rachitis-Prophylaxe Stoß-Therapie (Zahl der Stöße)	kontinuierliche Therapie	Vitamin D-Gabe bis (Alter in Jahren)	Geb.-Monat	Laborwerte im Serum Ca (mg/100ml)	P (mg/100ml)	alk. P'ase (mU/ml)	im 24 Std.-Urin Ca	P	Medikamenteneinnahme der Mutter in der Schwangerschaft
31 J.S.	-	Vigantoletten		Nov.						Keine Medikamente
32 D.T.	-	D-Fluoretten 500		Aug.	5,1 mval					Lenotan gegen Hyperemesis (Antihistaminikum)
33 J.T.	-	Fluor-Vigantoletten		März						Keine Medikamente
34 P.W.	Mehrere Stöße	Tetravitol, Calcipot D_3	3	Sept.						Keine Angaben
35 U.W.	Mehrere Stöße	Vigantoletten		Aug.						Keine Medikamente
36 E.Z.	3x5mg = 600 000 i.E. D_3 Vigantol	Lebertran Kalzan		Juli	10,4	6,1	53			Keine Medikamente
37 S.Z.	1x5mg= 200 000 i.E. D_3 Vigantol	Vigantoletten		Aug.						Natabec F

ERLÄUTERUNGEN ZU TABELLE III:

Die Rachitisprophylaxe:
Vitamin D-Gehalt der verwendeten Präparate

Name des Präparats	Gehalt an Vitamin D_2/D_3 in i.E.		pro (Dosierungs-einheit)
1) Calcipot D_3	300	D_3	1 Tbl.
2) Detavit-Aquat (Multivitamin-Präparat)	5 000	D_3	1 ml
3) D-Fluoretten	500/1000	D_3	1 Tbl.
4) Lemavit-Kindervital	300	D_3	1 Tbl.
5) Lebertran	?		
6) Mulgatol	200	D_3	1 Dragee
	300	D_3	1 Teel. Saft
7) Multibionta	200	D_3	1 Kapsel
	1 000	D_3	1 ml = 35 Tropfen
8) Protovita	500	D_2	1 Kapsel
9) Sanostol	100	D_3	1 Dragee/ 1 Teel. Saft
10) Tetravitol	100	D_3	1 Teel. Saft
11) Vigantol	200 000	D_3/5mg = 1 Stoß	1 Kapsel Vigantol forte/ 1/2 Tropfkapsel Vigantol forte
12) Vigantoletten	500/1000	D_3	1 Tbl.

Tabelle IV

Vergleich: Befund bei Erstvorstellung - Letzter Befund: (Nichtoperierte Kinder)

Anlaß zur Erstvorstellung Vergleich der Auskultationsbefunde									
Name	Aufgefallen wegen (Alter)	Herztöne P_2:A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke) 1 - 6	p.max.	Fortleitung	Alter Herztöne P_2:A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung
1 H.A.	3 Facies u. Herzgeräusch	$P_2=A_2$	2	2.ICR re.	Rücken	5 5/12 $P_2>A_2$	2	3.ICR li.	Rücken u. Karotiden
3 O.B.	4 Tage Intermittierende Akrozyanose und Herzgeräusch	$P_2=A_2$	2	3.ICR re.	-	5 9/12 $P_2=A_2$	1	3. ICR li.	Karotiden
4 E.B.	3/12 Herzgeräusch	$P_2>A_2$	2 Schwirren über Jugulum	2.ICR li.	Karotiden Rücken	22 7/12 $P_2=A_2$	1	Jugulum	-
5 M.C.	5 Tage Systolikum leichte Zyanose	$P_2>A_2$	2	2.ICR li.	Rücken	4 2/12 $P_2>A_2$	2	2.ICR re.	-

Vergleich: Befund bei Erstvorstellung - Letzter Befund: (Nichtoperierte Kinder)

Anlaß zur Erstvorstellung
Vergleich der Auskultationsbefunde

Name	Aufgefallen wegen (Alter)	Herztöne P_2:A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke 1 - 6	p.max.	Fortleitung	Alter Herztöne P_2:A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung
10 M.F.	Facies und Herzgeräusch 2 9/12	$P_2=A_2$	2	2.ICR re. u. Herzspitze	Karotiden	11 7/12 $P_2=A_2$	2	3.ICR li.	Karotiden
11 M.F.	4 /12 Herzgeräusch 12 3/12: Kinderklinik Tüb., Facies u.Herzgeräusch	$P_2=A_2$	2	2.ICR re.	Karotiden	21 3/12 $P_2=A_2$	3	2.ICR re. u. li.	Karotiden u.Rücken
12 W.G.	3/12 Herzgeräusch	$P_2>A_2$	2	Herzbasis	-	15 $P_2>A_2$ Paroxysmale Tachykardien	3	Jugulum	Karotiden
13 A.G.	Säuglingsalter: Facies u. Gedeihstörung, Zyanose 2 10/12 Geräusch	$P_2=A_2$	2	2.ICR re.u. 3.ICR li.	-	15 10/12 $P_2=A_2$	2	4.ICR li. u. Herzspitze	-

Vergleich: Befund bei Erstvorstellung - Letzter Befund: (Nichtoperierte Kinder)

Anlaß zur Erstvorstellung
Vergleich der Auskultationsbefunde

Name	Aufgefallen wegen (Alter)	Herztöne P_2:A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung	Alter / Herztöne P_2:A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung
14 G.G.	3/12 Zyanose u. pathol.EKG, kein Geräusch	$P_2=A_2$	-	-	-	1 2/12 $P_2=A_2$	-	-	-
15 T.H.	1/12 Herzgeräusch	$P_2=A_2$	2	li.infraklavikulär	-	1 11/12 $P_2=A_2$	2	2.ICR re.	Karotiden
16 H.J.	7/12 Facies und Herzgeräusch	$P_2=A_2$	2	3.-4.ICR li.	linke Axilla	1 10/12 $P_2=A_2$	2	3.ICR li.	linke Axilla
17 N.H.	7 1/12 Facies und Herzgeräusch	$P_2=A_2$	2	Herzspitze	-	7 1/12 siehe vorn			
18 T.J.	Säuglingsalter: Zyanose 5 6/12: Facies u.Herzgeräusch	$P_2>A_2$	2	2.ICR re.	Karotiden	19 10/12 $P_2=A_2$	1 sehr leise	Jugulum	Karotiden

Vergleich: Befund bei Erstvorstellung - Letzter Befund: (Nichtoperierte Kinder)

Anlaß zur Erstvorstellung
Vergleich der Auskultationsbefunde

Name	Aufgefallen wegen (Alter)	Herztöne P_2:A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung	Alter Herztöne P_2:A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung
19 B.K.	2 3/12 Facies und Herzgeräusch; Akrozyanose	$P_2 > A_2$	2	2.ICR links	Karotiden	11 3/12 $P_2 = A_2$	-	-	-
20 P.K.	2/12 Facies 3 8/12 Herzgeräusch	$P_2 > A_2$	2	3. ICR li.	Jugulum	10 10/12 $P_2 = A_2$	a) 1 b) Oberbauch (Nierenart. Stenose?)	2.ICR re. 3.ICR li.	Karotiden und Rücken
23 J.M.	8/12 Facies und Stimme 1 10/12: Herzgeräusch	$P_2 = A_2$	Diastol. 2	li.unt. Sternalrand 2.ICR re.	-	12 4/12 $P_2 > A_2$	3	3.ICR li.	-
24 D.M.	1 Facies und Herzgeräusch	$P_2 = A_2$	2	2.ICR re.	Jugulum und Karotiden	3 11/12 $P_2 = A_2$	2	2.ICR re.	Jugulum Karotiden

Vergleich: Befund bei Erstvorstellung - Letzter Befund: (Nichtoperierte Kinder)

Anlaß zur Erstvorstellung Vergleich der Auskultationsbefunde									
Name	Aufgefallen wegen (Alter)	Herztöne P_2:A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung	Alter Herztöne P_2=A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung
25 R.P.	2 /12 Herzgeräusch	$P_2 > A_2$	2	2.ICR re.	Karotiden	16 2/12 $P_2 > A_2$	2	2.ICR re.	Karotiden
26 T.P.	Geburt: Mangelgeburt (1750 g) 8/12: Herzgeräusch	$P_2 = A_2$	2	2.-4. ICR li.	Karotiden	11 6/12 $P_2 = A_2$	3	2.ICR re.	Karotiden
27 H.R.	2 6/12 Facies und angedeutetes Geräusch	$P_2 = A_2$	1	2.ICR re.	-	7 9/12 $P_2 - A_2$	2	3.ICR li.	Rücken, Karotiden
28 B.R.	1/12 Facies u.Herzgeräusch, leichte Zyanose	$P_2 = A_2$	3	3.ICR re.	-	9 1/12 $P_2 = A_2$	3	2.ICR li.	-
29 T.S.	Bei Geburt: Mangelgeburt (2000 g) u.Herzgeräusch	$P_2 = A_2$	3	2.ICR re.	Karotiden	14 5/12 $P_2 = A_2$	3	3.ICR re.	Karotiden

Vergleich: Befund bei Erstvorstellung - Letzter Befund: (Nichtoperierte Kinder)

Anlaß zur Erstvorstellung
Vergleich der Auskultationsbefunde

Name	Aufgefallen wegen (Alter)	Herztöne P_2:A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung	Alter Herztöne P_2=A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung
30 S.S.	2/12 periorale Zyanose beim Schreien	$P_2 > A_2$	3 reicht bis in die Diastole	2.-3. ICR li.	-	9 3/12 $P_2 > A_2$	2	3.ICR li.	Karotiden
32 D.T.	3/12 Facies und Herzgeräusch, periorale Zyanose	$P_2 = A_2$	2	3.ICR li.	-	4 6/12 $P_2 = A_2$	1	Herzbasis	Karotiden
33 J.T.	3/12 Herzgeräusch	$P_2 = A_2$	3	Herzbasis	-	4 7/12 $P_2 = A_2$	2	2.ICR re.u. li.	Karotiden
34 P.W.	7 3/12 Facies und Herzgeräusch	$P_2 = A_2$	a) 2 b) 3	Herzbasis Herzspitze	Rücken	17 8/12 $P_2 = A_2$	a) 2 b) 1	a) 2.ICR re. subklavikulär b) Rücken	- -

Vergleich: Befund bei Erstvorstellung - Letzter Befund: (Nichtoperierte Kinder)

Anlaß zur Erstvorstellung
Vergleich der Auskultationsbefunde

Name	Aufgefallen wegen (Alter)	Herztöne P_2:A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung	Alter Herztöne P_2=A_2	Systol. Geräusch (Lautstärke)	p.max.	Fortleitung
35 U.W.	4 5/12 Facies und Herzgeräusch	$P_2 > A_2$	a) 3 b) Schwirren	1. - 2. ICR re.	a) Karotiden b) Jugulum u. Karot.	7 8/12 $P_2 > A_2$	3	2.ICR re.	Karotiden
36 E.Z.	Säuglingsalter: Herzgeräusch 5 8/12: Herzgeräusch u. Facies	5 8/12 P_2=A_2	a) 3 b) Kontinuierl. Geräusch	2.ICR re.	a) Karotiden b) Rücken	6 5/12 $P_2 > A_2$	3	2.ICR re.	Karotiden
37 S.Z.	3/12 Facies und Geräusch	P_2=A_2	2	3.ICR li.	-	4 9/12 P_2= A_2	2	3.-4. ICR li.	Karotiden

Befunde bei Erstvorstellung: Operierte Kinder

Name	Aufgefallen wegen (Alter)	Systol. Schwirren	Systolisches Geräusch Lautstärke	p.max.	Fortleitung	P_2:A_2	Diastolisches Geräusch
2 B.A.	4 Tage Lautes Systolikum	3 9/12 Jugulum u. Karotiden	4/6 3/6	2.ICR re. 4. ICR li.	Karotiden	$P_2 < A_2$	-
6 U.D.	6 Tage Systolikum, Zyanose, Facies	-	3/6	3.-4. ICR li.	Herzspitze	$P_2 < A_2$	-
7 S.E.	3/12 Herzgeräusch	-	2 - 3/6	Herzspitze	-	$P_2 > A_2$	-
8 M.E.	1 1/12 Facies und Herzgeräusch	Praecordium	3/6 1 - 2/6	2. ICR re. Rücken	Karotiden, Ao. desc. u. Ao. abdomin.	$P_2 = A_2$	bis in die Diastole hineinreichend
9 R.E.	1 10/12 Facies und Herzgeräusch	-	3/6 2/6	Herzbasis Li. oberer Sternalrand	- Rücken	$P_2 = A_2$	- Kontinuierliches Geräusch
21 R.K.	3 5/12 Herzgeräusch und Facies	Karotiden	2/6	2.ICR re.	Karotiden	$P_2 < A_2$	-

Befunde bei Erstvorstellung: Operierte Kinder

Name	Aufgefallen wegen (Alter)	Systol. Schwirren	Systolisches Geräusch Lautstärke	p. max.	Fortleitung	P_2:A_2	Diastolisches Geräusch
22 A.L.	3/12 Herzgeräusch	praecordial	3 - 4/6	Li. oberer Sternalrand	Karotiden Rücken	$P_2 > A_2$	-
31 J.S.	1 9/12 Herzgeräusch	-	2/6	2. ICR re.	Karotiden	$P_2 < A_2$	-

Tabelle V

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei nichtoperierten Kindern:

Linkes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung	Druck im linken Ventrikel (Mitteldruck)	Druck in der Aorta	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose
10 M.F.	3 6/12	90/0-5 (50)	90/60 (75)	-	Muskuläre Infundibulumstenose des linken Ventrikels mit geringer Mitralinsuff., Anhalt für valvuläre AoSt., kein Anhalt für SVAS und SVPSt
11 M.F.	4	Pat. wurde in einer auswärtigen Klinik untersucht, keine Druckwerte bekannt		30	Mäßige SVAS
13 A.G.	5 9/12	110/0 (50)	115/65 (75)	-	Geringgradige SVAS mit Mitralinsuffizienz
12 W.G.	10 7/12	140/0 (68)	135/75 (105)	-	Mäßige SVAS
16 J.H.	1 10/12	110/0 (60)			Geringe SVAS
17 T.I.	12 9/12	115/0 (57)	105/65 (85)	kein sicherer Gradient	Mäßige SVAS
20 P.K.	1) 4 4/12	100/0			Geringgradige SVAS, ventrikelsystol.Einengung im Ausflußtrakt d. li. Ventrikels
	2) 10 12/12	135/0	135/70	-	Geringgradige SVAS

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei nichtoperierten Kindern:

Linkes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung	Druck im linken Ventrikel (Mitteldruck)	Druck in der Aorta	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose
23 J.M.	1) 11/12	85/0		-	Deutliche SVAS, ASD mit Links-Rechts-Shunt
	2) 5 2/12	80/0 (45)		-	SVAS, geringe muskuläre Einengung im Ausflußtrakt des linken Ventrikels. Kein sicherer Anhalt für zusätzlichen intrakardialen Defekt
16 T.P.	5 6/12	125-150/0 (75)	nicht erreicht		Hochgradige SVAS
27 H.R.	7 6/12	Untersuchung erfolgte in einer auswärtigen Klinik, Ergebnis: alle Drucke im Normbereich			Ausschluß einer SVAS, keine sonstigen intracardialen und Klappendefekte
28 B.R.	2 6/12	nicht gemessen			Milde SVAS
29 T.S.	14 6/12	120/0-10 (55)		-	Geringgradige SVAS

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei nichtoperierten Kindern:

Linkes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung	Druck im linken Ventrikel (Mitteldruck)	Druck in der Aorta	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose
30 S.S.	1) 2/12				Muskuläre Infundibulumstenose des linken Ventrikels, Verdacht auf SVAS (nicht sicher beurteilbar), großer Links-Rechts-Shunt, Anhalt VSD? ASD? PDA?
	2) 3 10/12				Sehr milde SVAS, kleiner VSD, keine OP-Indikation; Ausschluß eines PDA.
32 D.T.	3 1/12	115/0 (17)			Geringgradige SVAS, mäßig starke ventrikelsystolische Einengung des linken Ventrikels.
33 P.W.	7 4/12	105/0 (20)	Ao. asc. 100/50 distal der Stenose: 95/45		Geringgradige SVAS, FHSS mit sekundärer Mitralinsuff..
34 U.W.	5 6/12	135/0			Deutliche SVAS

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei nichtoperierten Kindern:

Linkes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung	Druck im linken Ventrikel (Mitteldruck)	Druck in der Aorta	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose
35 E.Z.	6 5/12	174/0		Gradient nicht gemessen	Angiographisch hochgradige SVAS, OP für das Alter von 8 Jahren empfohlen, zusätzlich deutliche valvuläre AoSt., vergrößerter und trabekularisierter linker Ventrikel
36 S.Z.	2 3/12	105/0 (45)			Mäßig starke, eng umschriebene SVAS
4 E.B.	9 3/12	nicht gemessen			Milde SVAS
25 R.P.	2 7/12	nicht gemessen			Deutliche SVAS

Ergebnisse der Herzkat: eruntersuchungen bei operierten Kindern:

Linkes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung	Druck im linken Ventrikel (Mitteldruck)	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose	Alter bei OP Art der OP
2 B.A.	1) 3 9/12	130/0 (45)	-	Geringgradige SVAS, Hypertrophie der Ausflußbahn des linken Ventrikels	1) 6 3/12 Kommissurotomie der Pulmonalklappe, Plastik der Ausflußbahn des re. Ventrikels mit Perikardflicken
	2) 8 11/12	145/0-12 (55)	25	Mäßige SVAS, Ao. asc. hypoplastisch, Ao. desc. normal weit. Mäßige poststenotische Dilatation	2) 9 3/12 Erweiterung d. Pulmonalklappenrings durch Perikardflicken
€ U.D.	1) 3	86/4 Druckgleichheit zum re. Ventrikel	-	Mäßig starke SVAS bei Fallot'scher Tetralogie. Dextroposition der Aorta, die zu 50 % überreitet	1) 3 9/12 Blalock-Taussig-Anastomose li.
	2) 6 4/12	125/0	30	Unveränderter Befund	2) 7 1/12 Blalock-Taussig-Anastomose re.

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei operierten Kindern:

Linkes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung	Druck im linken Ventrikel (Mitteldruck)	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose	Alter bei OP Art der OP
6 U.D.					3) 9 1/12 Korrektur-OP des M. Fallot Tod nach OP
7 S.E.	1) 1 4/12	nicht gemessen		Milde SVAS bei geringer Hypoplasie der Aorta, VSD	1) 3 7/12 Verschluß eines VSD Typ IV
	2) 4	115/0-10 (64)	-	Milde SVAS, Li-Re-Shunt auf Ventrikelebene	2) 4 7/12 Verschluß eines zusätzlichen VSD
8 M.E.	1) 1 2/12	120/60	nicht gemessen	Valvuläre und mäßig starke SVAS, Aorta insgesamt hypoplastisch	
	2) 14 9/12	170/0-15 (55)	75	Hochgradige SVAS, asymmetrische Septumhypertrophie (ventrikelsystol. Einengung im Ausflußtrakt des li. Ventrikels)	15 Plastische Erweiterung der SVAS durch Y-förmigen Dacron-Patch

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei operierten Kindern:

Linkes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung	Druck im linken Ventrikel (Mitteldruck)	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose	Alter bei OP Art der OP
9 R.E.	1) 2 9/12	140/0 (65)	nicht gemessen	Hochgradige, lang ausgezogene ISTA, mäßige SVAS, FHSS	1) 3 ISTA-Revision
	2) 9 6/12	160/15	-	SVAS, hypoplastische Ao. desc., Anhalt für Mitralklappenprolaps	2) 10 3/12 Plast. Erweiterung einer fibrösen subvalv. Pulmonalsten. durch Dacronpatch
21 R.K.	1) 3 4/12	Linker Ventrikel nicht erreicht		SVAS (Bulbus Aortae erweitert, supravulbäre Aorta konisch eingeengt)	
	2) 15 3/12	219/0-5	80	Hochgradige SVAS, Hypoplasie der Ao. asc.	15 9/12 Plastische Erweiterung der Aorta mit Dacron-Patch
22 A.L.	4 2/12	180/0-10	90	Hochgradige SVAS, Hypoplasie der Ao. asc. und desc.	5 5/12 Plastische Erweiterung der Aorta asc. durch Dacron-Patch Tod nach OP

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei operierten Kindern:

Linkes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung	Druck im linken Ventrikel (Mitteldruck)	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose	Alter bei OP Art der OP
31 J.S.	1) 1 7/12	150/0 (70)		Hochgradige SVAS mit Hypoplasie der Ao. asc., Korrektur-OP empfohlen, jedoch vom Alter des Pat. her noch nicht durchführbar. Mitralklappenprolaps (posteriores Segel)	
	2) 5 6/12	180-200/10 (90)	80	Hochgradige eng umschriebene SVAS, hochgradige Einengung im Ausflußtrakt des linken Ventrikels.	6 1/12 Plastische Erweiterung der Aorta asc. mit Dacron-Patch

Tabelle VI

Anomalien an Herz und Gefäßen:

Linkes Herz und Aorta:

Name	SVAS (Gradient, wenn bekannt)	Sub-AoSt.	Valv. AoSt.	Aorta asc. hypoplast.	Aorta desc. hypoplast.	Poststenot. Dilatation	Koronarart. erweitert/ minderdurchblutet/ normal (+/-/o)	Gefäßabgänge aus dem Aortenbogen	Kollateralkreislauf
2 B.A.	mild (25)	+	-	(+)	-	+	o	Gemeinsamer Abgang des Truncus brachiocephalicus und der li. A. carot. communis	Zwischen Ao. desc. u. re. Hilus über Bronchialarterien
4 E.B.	mild (-)	-	-	-	-	-	o	o	-
6 U.D.	mild (überreitende Aorta bei M.Fallot)	-	-	-	+ nach Abgang der A. subcl. sin.	-	re. A. cor. +	Beide Karotiden u. A. subcl. dextra entspringen aus gemeinsamem schmalem Hauptgefäß; li. A. subcl. auffallend schmal, entspringt weiter distal als üblich	Ausgeprägte Kollateralen über Bronchialart. zu beiden Hili
7 S.E.	gering (-)	-	-	+	+	-	o	o	-

Anomalien an Herz und Gefäßen:

Linkes Herz und Aorta:

Name	SVAS (Gradient, wenn bekannt)	Sub-AoSt.	Valv. AoSt.	Aorta asc. hypoplast.	Aorta desc. hypoplast.	Poststenot. Dilatation	Koronarart. erweitert/ minderdurchblutet/ normal (+/-/o)	Gefäßabgänge aus dem Aortenbogen	Kollateralkreislauf
8 M.E.	+ (75)	+	+	(+)	(+)	-	o	o	-
9 R.E.	+ und ISTA	+	-	-	+	-	o	o	-
10 M.F.	-	+	+	-	-	+	o	o	-
11 M.F.	+ (30)	-	-	-	-	-	li.Koronarart. -	o	-
12 W.G.	+ mild (-)	-	-	-	-	-	o	o	-
13 A.G.	+ (-)	-	-	+	+	-	li.Koronarart. -	o	-
16 J.H.	+ mild	-	-	+	-	-	o	A. subcl. dextra u. A. carot. comm. dextra entspringen getrennt	
18 T.I.	+ (-)	-	-	-	-	+	o	o	-
20 P.K.	+ (-)	+	-	-	-	-	o	o	-

Anomalien an Herz und Gefäßen:

Linkes Herz und Aorta:

Name	SVAS (Gradient, wenn bekannt)	Sub-AoSt.	Valv. AoSt.	Aorta asc. hypoplast.	Aorta desc. hypoplast.	Poststenot. Dilatation	Koronarart. erweitert/ minderdurchblutet/ normal (+/-/o)	Gefäßabgänge aus dem Aortenbogen	Kollateralkreislauf
21 R.K.	+ (80)	-	-	+	+	-	o	o	-
22 A.L.	+ (90)	-	-	+	+	-	li. A.cor. +	Hypoplasie des Tr. brachiocephalicus	-
23 J.M.	+ (-)	+	-	+	+	-	Beide Aa. cor. +	o	-
25 R.P.	+	-	-	+	+	-	o	o	-
26 T.P.	+	-	-	+	-	-			
27 H.R.	-	-	-	-	-	-	o	o	-
28 B.R.	+ und leichte ISTA	-	-	-	-	-	o	Auffällige Schlängelung d. Art. vertebralis	-
29 T.S.	+ (-)	-	-	+	-	-	o	o	-
30 S.S.	+ (-)	+	-	-	-	-	o	o	-

Anomalien an Herz und Gefäßen:

Linkes Herz und Aorta:

Name	SVAS (Gradient, wenn bekannt)	Sub-AoSt.	Valv. AoSt.	Aorta asc. hypoplast.	Aorta desc. hypoplast.	Poststenot. Dilatation	Koronarart. erweitert/minderdurchblutet/normal (+/-/o)	Gefäßabgänge aus dem Aortenbogen	Kollateralkreislauf
31 J.S.	+ (80)	+	-	+	-	-	o	o	-
32 D.T.	+ (-)	+	-	+	-	-	o	o	-
34 P.W.	+ (-)	+	-	+	+	-	Starke Schlängelung kl. Kor.art.-äste o		-
35 U.W.	+	-	-	+	-		o	o	-
36 E.Z.	+ (-) ausgeprägt	-	+	-	-	+	Beide Aa. cor. -	o	-
37 S.Z.	+	-	-	+	-	-	o	o	-

Tabelle VII

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei nichtoperierten Kindern:

Rechtes Herz:

Name	Alter bei 1. Unters.	2. Unters.	Druck im rechten Ventrikel (Mitteldruck)	Druck in der A. pulm. (Hauptstamm)	Druck in der rechten/ linken Pulmonalarterie	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose
10 M.F.	3	6/12	30/0-5 (10)	20/5 (12)	20/8 (12) 15/5 (10)		Kein Anhalt für SVPSt.
11 M.F.	4		Untersuchung erfolgte in einer auswärtigen Klinik, keine Druckwerte bekannt.				Kein Anhalt für SVPSt
12 A.G.	2	1/12	20/0	12/6 (10)		-	Geringgradige SVPSt, geringe periphere PSt
13 W.G.	10	7/12	20/0-4 (12)	20/9 (12)			Kein Anhalt für periphere PSt.
16 J.H.	1	10/12	25-30/0(11)	25/10 (15)			
18 T.I.	5	7/12	28/0	25/6		-	Kein Anhalt für SVPSt, milde multiple periphere Pulmonalstenosen
20 P.K. 1)	4	4/12	30/0	30/15		-	Kein Anh. f. SVPSt und periphere PSt
2)	10	10/12	normale Druckwerte			-	Befund unverändert

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei nichtoperierten Kindern:

Rechtes Herz:

Name	Alter bei 1. Unters. 2. Unters.	Druck im re.Ventrikel (Mitteldruck)	Druck in der A.pulm. (Hauptstamm)	Druck in der re. / li. Pulmonalart.	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose
23 J.M.	1) 11/12	40/0	40/20	35/15		Stenose im Bereich d. Abgangs der beiden Hauptäste der A. pulm. aus dem Hauptstamm
	2) 5 2/12	30/0 (20)	30/15	30/15 30/15		Unveränderter Befund
26 T.P.	5 6/12	30/0	25/ 7	25/ 7		
27 H.R.	7 6/12	Normale Druckwerte				Kein Anhalt für SVPSt und periphere PSt.
28 B.R.	2 6/12	40/0	38/8	28/ 8		Milde periphere PSt.
29 T.S.	14 6/12	22/0-4	18/8 (11)	17/ 8 (12)		Kein Anhalt für SVPSt u. periphere PSt.
30 S.S.	1) 2/12	75/0/5-8 (30)	nicht erreicht			SVPSt, Anh. f. VSD? ASD? PDA?, großer Li-Re.-Shunt, multiple periphere Pulm.St., sehr schmale Bifurkation der A.pulm., schmale Hauptäste

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei nichtoperierten Kindern:

Rechtes Herz:

Name	Alter bei 1. Unters.	2. Unters.	Druck im re.Ventrikel (Mitteldruck)	Druck in der A. pulm. (Hauptstamm)	Druck in der re. / li. Pulmonalart.	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose
30 S.S.	1)	2/12					Fortsetzung: Verminderte Lungendurchblutung. Bei nochmaliger Katheterisierung Ausschluß eines PDA.
	2) 3	10/12	25/0-5 (10)	15/10 (15)	25/10	-	Kleiner VSD
32 D.T.	3	1/12	25/0-2 (7)	20/ 6 (10)	16/ 6 9/5		Kein Hinweis für PSt.
34 P.W.	7	4/12	30/0 (14)	28/ 6 (12)	17/ 7 (20) 20/8 (13)		Kein Anhalt für PSt.
35 U.W.	5	6/12	36/0-12	30/18			Kein Anhalt für PSt.
36 E.Z.	6	5/12	33/0	30/12			Kein Anhalt für PSt.
37 S.Z.	2	3/12	50/0- 5 (18)	42/12 (24)	48/12 (24)		Geringe SVPSt, etwas hypoplast. Lungengefäße, ausgeprägte Hypoplasie der A.pulm.
4 E.B.	9	3/12	40/0 (14)	21/11 (15)			Milde SVPSt, kein Anhalt für periphere PSt.
25 R.P.	2	7/12	22-25/0	25/ 8 22/ 0 (Bifurkation)			Periphere PSt. (Stenosierung der A. pulm. vor u. nach der Aufteilung in die Hauptäste, weitere Stenosen peripher)

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei operierten Kindern:

Rechtes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung in Jahren u. Monaten	Druck im rechten Ventrikel (Mitteldruck)	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose	Alter bei OP Art der OP
2 B.A.	1) 3 9/12	140-150/0 (55)		Hochgradige SVPSt mit Hypertrophie des rechtsventrikulären Ausflußtrakts.	1) 6 3/12 Kommissurotomie der Pulmonalklappe, Plastik der Ausflußbahn d. re.Ventrikels mit Perikardflicken
	2) 8 11/12	100- 90/0 (35)	70	Hochgradige SVPSt mit deutl. muskulärer Infundibulumstenose des re. Ventrikels, Re-OP empfohlen; Tricuspidalinsuffizienz	2) 9 3/12 Erweiterung des Pulmonalklappenrings durch Perikardflicken
6 U.D.	1) 3	86/4		SVPSt, geringe valv. u. mäßige infundibuläre PSt, bei Fallot'scher Tetralogie, VSD und Druckgleichheit zum li. Ventrikel	1) 3 Blalock-Taussig-Anastomose li.

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei operierten Kindern:

Rechtes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung in Jahren und Monaten	Druck im rechten Ventrikel (Mitteldruck)	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose	Alter bei OP Art der OP
6 U.D.	2) 6 4/12	125/0		unverändert	2) 7 1/12 Blalock-Taussig-Anastomose re. 3) 9 1/12 Korrektur-OP bei Morbus Fallot Tod nach OP
7 S.E.	1 4/12	60/0 (32)		Dilatierter Pulmonalis-Hauptstamm, periphere PSt. nicht sicher erkennbar. VSD Typ IV	1) 3 7/12 Verschluß des VSD Typ IV 2) 4 7/12 Verschluß des rekanalisierten VSD
9 R.E.	1) 2 9/12	80/0 (35)	40	Milde Infundibulumstenose des re. Ventrikels	1) 3 IStA-Revision
	2) 9 6/12	140/5-8	110	Fibröse subvalvuläre Pulmonalstenose	2) 10 3/12 Infundibulektomie, plast. Erweiterung der subvalv. PSt. mittels Dacron-Patch (Klappe o.B.)

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei operierten Kindern:

Rechtes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung in Jahren und Monaten	Druck im rechten Ventrikel (Mitteldruck)	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose	Alter bei OP Art der OP
8 M.E.	1) 1 2/12	48/0	32	Relativ großer und reich trabekularisierter re. Ventrikel, enge Ausflußbahn, infundibuläre u. valvul. sowie multiple periphere Pulmonalstenosen (mäßigen Grades)	
	2) 14 9/12	40/0-10			15 Plastische Erweiterung der Aorta asc. durch Dacron-Patch (Y-förmig)
21 R.K.	1) 3 4/12	25/0- 3	-	SVPSt. u. multiple periphere PSt, aneurysmat. Aufweitung des Hauptstamms und der Hauptäste der A. pulm.	
	2) 15 3/12	35/8	-		15 9/12 Plast. Erweiterung der Aorta mit Dacron-Patch

Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei operierten Kindern:

Rechtes Herz:

Name	Alter bei 1. Untersuchung 2. Untersuchung in Jahren und Monaten	Druck im rechten Ventrikel (Mitteldruck)	Gradient an der Stenose	Angiokardiographische Diagnose	Alter bei OP Art der OP
22 A.L.	1) 10/12	90-100/5 (50)	60	Hochgradige SVPSt, milde infundibuläre PSt, milde periphere PSt. bei hypoplastischem Hauptstamm der A. pulm., deutliche Rechtshypertrophie	
	2) 4 2/12	60-70/0-15	20	Hämodynamische Auswirkung der SVPSt rückläufig, OP-Indikation nicht mehr gegeben, aber: hochgradige SVAS mit OP-Indikation	5 5/12 Plastische Erweiterung der Aorta asc. mit Dacron-Patch Tod nach OP
31 J.S.	1) 1 7/12	55/0 (25)		Kein sicherer Nachweis für SVPSt oder periphere PSt (trotz typischer Druckwerte im re. Ventrikel u. A. pulm.)	
	2) 5 6/12	25/0-5	-		5 8/12 Plastische Erweiterung der Aorta asc. mit Dacron-Patch

Tabelle VIII

Anomalien an Herz und Gefäßen:

Rechtes Herz und Lungengefäße:

Name	SVPSt.	Sub-valv. PSt.	Valv. Pulm.-Sten.	Periphere Pulmonalstenosen (Lokalisation) bis ein-	distal schließl. Bifurkat.	Post-stenot. Dilatation	Pulmonale Hypertonie (Druck in der A.pulmonalis)	Sonstige Anomalien (rechtes und linkes Herz)
2 B.A.	+ (70)	+	-	+	-	-	- (25/8)	Trikuspidalinsuffizienz
4 E.B.	+ mild	-	-	+	-	-	-	-
6 U.D.	+	+ mäßig	+ mäßig	+	-	-	+ Druckgleichheit zum li. Ventrikel (125/0)	Fallot'sche Tetralogie: Großer VSD, zu 50 % überreitende Aorta
7 S.E.	-	+	-	-	+	+ Dilatation des Hauptstamms der A. pulm.	+ (48/8)	VSD Typ IV
8 M.E.	-	+	+	-	+	+	+ (48/0)	-
9 R.E.	-	+ (110)	-	-	-	+ Dilatation des Hauptstamms der A. pulm.	- (30/0)	Kleiner Mitralklappenprolaps

Anomalien an Herz und Gefäßen:

Rechtes Herz und Lungengefäße:

Name	SVPSt.	Subvalv. PSt.	Valv. Pulm.-Sten.	Periphere Pulmonalstenosen (Lokalisation) bis ein- schließl. Bifurkat.	distal	Poststenot. Dilatation	Pulmonale Hypertonie (Druck in der A.pulmonalis)	Sonstige Anomalien (rechtes und linkes Herz)
10 M.F.	-	-	-	-	-	-	- (20/5)	Leichte Mitralinsuffizienz
11 M.F.	-	-	-	-	-	-	-	-
12 W.G.	-	-	-	-	-	-	- (20/4)	-
13 A.G.	+	-	-	+ (Hauptäste der A. pulmonalis)	+	-	- (20/4)	Mitralinsuff. (gering)
16 J.H.	-	-	-	-	-	-	- (25/10)	-
18 T.I.	-	-	-	-	+	-	- (30/6)	-
20 P.K.	-	-	-	-	-	-	- (30/15)	-

Anomalien an Herz und Gefäßen:

Rechtes Herz und Lungengefäße:

Name	SVPSt.	Subvalv. PSt.	Valv. Pulm.-Sten.	Periphere Pulmonalstenosen (Lokalisation) bis ein- distal schließl. Bifurkat.	Poststenot. Dilatation	Pulmonale Hypertonie (Druck in der A.pulmonalis)	Sonstige Anomalien (rechtes und linkes Herz)
21 R.K.	+	-	-	+ +	+ Aneurysmat.Aufweitung des Stamms u.d. Hauptäste der Art. pulm.	- (25/7)	-
22 A.L.	+ (60)	-	+	+ + Hypoplasie des Hauptstamms der Art. pulmonalis	+ (Bifurkation)	+ (55/10)	-
23 J.M.	-	-	-	+ - Am Abgang der beiden Hauptäste aus dem Pulmonalisstamm	-	+ (40/20)	ASD mit Li-Re-Shunt

Anomalien an Herz und Gefäßen:

Rechtes Herz und Lungengefäße:

Name	SVPSt.	Subvalv. PSt.	Valv. Pulm.-Sten.	Periphere Pulmonalstenosen (Lokalisation) bis ein- schließl. Bifurkat.	distal	Poststenot. Dilatation	Pulmonale Hypertonie (Druck in der A. pulmonalis)	Sonstige Anomalien (rechtes und linkes Herz)
25 R.P.	-	-	-	+ (Stenosierung d. A.pulm. vor u. nach der Aufteilung in die Hauptäste, weitere Stenosen peripher)	+	-	nicht gemessen	-
26 T.P.	-	-	-	-	-	-	nicht gemessen	-
27 H.R.	-	-	-	-	-	-	-	-
28 B.R.	-	-	-	- mild	+	-	(38/8)	-
29 T.S.	-	-	-	-	-	-	- (18/8)	-
30 S.S.	+	-	-	+ (Stenosierung d. Bifurkation u. d. Hauptäste der Art. pulm.)	+	-	- (25/10)	Kleiner VSD (keine OP-Indikation)

Anomalien an Herz und Gefäßen:

Rechtes Herz und Lungengefäße:

Name	SVPSt.	Subvalv. PSt.	Valv. Pulm.-Sten.	Periphere Pulmonalstenosen (Lokalisation) bis ein-	distal schließl. Bifurkat.	Poststenot. Dilatation	Pulmonale Hypertonie (Druck in der A. pulmonalis)	Sonstige Anomalien (rechtes und linkes Herz)
31 J.S.	(-) Nachweis trotz typ. Druckwerte im re.Ventr. u. Art.pulm. nicht sicher möglich	-	-	(-)	(-)	-	+ (50/10)	Mitralklappenprolaps (posteriores Segel)
32 D.T.	-	-	-	-	-	-	- (20/ 6)	-
34 P.W.	-	-	-	-	-	-	- (28/ 6)	-
35 U.W.	-	-	-	-	-	-	- (30/18)	-
36 E.Z.	-	-	-	-	-	-	- (30/12)	-
37 S.Z.	+ (Hypoplasie des Pulmonalis-Hauptstamms)	-	-	+	-	-	+ (48/12)	-

L E B E N S L A U F

22. 10. 1958	Christiane Hartmann geboren in Frankfurt/Main als Tochter des Dr. med. Walter Hartmann und seiner Ehefrau Dr. med. Anna-Louise Hartmann geb. Kemper
1965 - 1968	Grundschule in Eningen
1968 - 1977	Isolde-Kurz-Gymnasium Reutlingen
3. 5. 1977	Reifeprüfung
Seit 1976	Stipendiatin der Studienstiftung des Deutschen Volkes
Wintersemester 1977/78	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Tübingen
28. 8. 1979	Ärztliche Vorprüfung
28. 8. 1980	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
18. 3. 1983	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1983 - März 1984	Praktisches Jahr am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart (Wahlfach Gynäkologie)
5. 4. 1984 9. 4. 1984	Schriftlicher Teil Mündlicher Teil des 3. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung